

PONENCIAS

Aborto Provocado Instrumental

Barambio Bermúdez S.

Ginecólogo. Clínica Dara. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Desde siempre, la ayuda al Aborto Espontáneo (AE), se ha podido abordar con fármacos o con instrumentos. Entre los instrumentos encontramos la conocida por todo ginecólogo legra o cureta fenestrada, así como las pinzas de Winter y las de Foerster, para la extracción, fundamentalmente, de restos y entre los fármacos, se han utilizado clásicamente, los ergóticos y oxitócicos.

Estos métodos han sido utilizados por la medicina para resolver el aborto en curso o diferido o para producir la evacuación en caso de muerte fetal intra-útero. Hay que tener en cuenta que cuando se produce esta situación, la propia naturaleza ya crea unas condiciones orgánicas predisponentes a la actuación médica, como la permeabilización del canal cervical y la contractura uterina.

El Aborto Provocado (AP), en cambio, ha estado prohibido y la medicina institucional no lo practicaba, por lo cual tampoco perfeccionó métodos para conseguir la evacuación del contenido del útero, cuando la fisiología, al contrario de lo que sucede en el aborto espontáneo, lo que está haciendo, es evitarlo. Así cuando alguien pretendía forzar un aborto en contra de la naturaleza, usaba los mismos medios que se utilizaban para intervenir médicamente en el aborto espontáneo, en curso o retenido, fundamentalmente la legra, denominándose a este método dilatación y curetaje (D&C).

Los cambios legislativos que se inician en los años 30 del siglo XX, en determinados países como España (Ley Monseny), empiezan a reconocer el derecho al aborto provocado en determinadas circunstancias. En el año 38 en Inglaterra se introduce el derecho al AP, por riesgo para la salud psíquica de la mujer, después de un juicio (R contra Bourne) que

estableció jurisprudencia y posteriormente ha impregnado prácticamente todas las legislaciones del mundo occidental, en lo que se han llamado Leyes de Aborto.

Estos cambios legislativos han permitido la práctica del AP, pero ha sido y en determinada manera aun sigue siendo, un tema que no se enseña ni en la carrera de medicina, ni en la formación de especialistas, aunque hay excepciones como en Barcelona, donde el Prof. Joan Balasch de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, con gran visión de la realidad, ha honrado a este autor al escogerle, como profesor, para impartir, este año por tercera vez, una clase denominada Interrupció Voluntària de l'Embaràs en la asignatura de Fertilitat Humana i Reproducció Assistida.

Es pues en circunstancias extraacadémicas e incluso extramédicas que algunos médicos y ginecólogos empezaron a practicar el AP, sin embargo muy influidos por algunos condicionantes, los dos mas importantes son y han sido: Primero que habían pocos médicos que se atrevieran a practicarlo y esto obligó y obliga a las mujeres a desplazarse, y segunda, que se debieron organizar espacios para su práctica, puesto que no se podía acceder a los centros clínicos en funcionamiento, por considerarse una práctica no aceptable por la deontología médica.

Aunque hablo en pasado, esto aun está sucediendo, incluso en países desarrollados occidentales y las mujeres deben acudir a centros especializados que no siempre están en su área sanitaria y deben desplazarse lejos de su domicilio.

Procedimientos y apoyos

Aparte de la D&C, esta situación no normalizada, obligó a perfeccionar los instrumentos para conseguir

que la agresión fuera mínima, la pérdida sanguínea escasa y el dolor tolerable y que la paciente no tuviera que quedar ingresada, lo cual exige, además, rapidez y eficacia en la ejecución del procedimiento. Así se inventó y perfeccionó el método de la aspiración o método Karman. A estos métodos, basados en la dilatación previa del canal cervical, en la medida necesaria, para poder introducir por el una cánula especialmente diseñada, conectada a un sistema de vacío entre 0,4 y 0,6 Bar., los denominamos Dilatación y Aspiración (D&A).

La aspiración si embargo, cuando llegamos a cierto número de semanas de amenorrea ya empieza a ir acompañado de un sangrado significativo, y tampoco es tan fácil hacer pasar por una cánula, partes fetales y ovulares de tamaño considerable, con estructuras mas rígidas, disminuyendo su eficacia a partir de las 13-14 sem..

Cuando se superan las 13-14 semanas de amenorrea, la dificultad que representa usar la cánula, se salva al instaurarse y perfeccionarse el método Finx, que se basa en la utilización de unas pinzas especialmente diseñadas para ser introducidas por el canal cervical, tras su dilatación hasta el calibre necesario, morcelar el contenido uterino y traccionar los fragmentos hasta el exterior, consiguiendo la evacuación con una pérdida sanguínea mínima, en un tiempo corto y con un estímulo doloroso tolerable. A estos métodos los denominamos Dilatación y Evacuación (D&E).

La dilatación adecuada a las necesidades del instrumento que vamos a utilizar, conseguida por métodos convencionales, puede ser apoyada por dilatadores osmóticos del tipo Laminaria Japónica o versiones actuales sintéticas, mas eficaces.

Últimamente, se han incorporado al arsenal terapéutico, las prostaglandinas, que nos ayudan a transformar las condiciones desfavorables para la dilatación instrumental, del cuello uterino de un embarazo que evoluciona normalmente, en favorables, no sin ciertos riesgos y efectos indeseables.

El AP instrumental es factible utilizarlo con seguridad desde un CRL de ≥ 8 mm. ($\approx 6,5$ sem.), hasta un DBP de 54 mm. ($\approx 20-22$ sem.), pudiendo dar el alta el mismo día y con una reincorporación a la vida cotidiana que oscila entre dos y veinticuatro horas.

Estas técnicas necesitan de una habilidad y experiencia, especialmente la D&E, que no son fáciles de adquirir, puesto que no hay centros docentes enseñándolas y se deben aprender de forma autodidacta o en circuitos profesionales de acceso difícil.

Por otro lado la necesidad de un postoperatorio rápido, introdujo el imperativo de una analgesia eficaz,

pero que no difiriera el alta, por lo que es imprescindible que el médico que practica estos métodos domine la anestesia local y locoregional para evitar los riesgos de manipulación del orificio cervical interno, punto reflexógeno que puede generar situaciones de peligro, sin olvidar que si se le produce dolor a la usuaria, se puede hacer imposible su practica.

Actualmente, los anestésicos y analgésicos modernos, de acción potente y rápida eliminación, han permitido introducir en esta modalidad de atención médica la sedación consciente, lo cual ha redundado en una mejora del confort de la usuaria, pero también a condición de que los anesthesiólogos dominen estas técnicas anestésicas propias de la Cirugía Mayor Ambulatoria (CMA).

La antibioterapia asociada, es un elemento sorprendentemente, aun en discusión, Levallois (1) y Penney (2), defienden con sus trabajos su utilización, frente a opiniones contrarias como las de Magnier que en las XII Jornadas de ANCIC (1997) defendió que no es necesario la profilaxis o cobertura antibiótica en el AP. Sin embargo Tharaux del mismo hospital que Magnier, destaca en 1998 (Am J Public Health) que hay una relación significativa entre el número de embarazos ectópicos y la existencia de APs previos y que además aumenta el riesgo con el número que se hayan practicado. Todo ello parece demostrar, que la antibioterapia, es un elemento importante en la protección, no solo de la EIP inmediata, si no también de la reproducción futura, debiéndose cubrir, sea con profilaxis o con cobertura antibiótica, principalmente la infección por Chlamydia y la Neisseria.

La ecografía previa es un elemento de apoyo importante, que nos permite establecer con seguridad la presencia de una gestación intrauterina, las semanas de la gestación, si es única o múltiple y si se observan alteraciones uterinas que puedan incidir en la elección de técnica a escoger. También la ecografía transoperatoria (3) es muy útil, puesto que nos controla si estamos bien ubicados en la cavidad, especialmente con úteros con la anatomía modificada, nos confirma que la cavidad esta vacía y ayuda a la detección precoz de las atonías uterinas. En el postoperatorio es también importante, puesto que es el sistema más precoz de detección de la disrupción y de los hematomas. En un 12% de las ocasiones la decisión de una actuación es directamente derivada de la exploración ecográfica (4).

Contraindicaciones

Las técnicas instrumentales no son aplicables siempre, algunos úteros miomatosos hacen muy difí-

cultoso llegar a todas las partes de la cavidad uterina, incluso al fondo uterino, con instrumental de dimensiones normales, por lo que se debe recurrir a instrumental largo, especialmente diseñado.

La cirugía previa del cervix uterino o los traumatismos previos del canal cervical, como consecuencia de partos, fórceps, espátulas etc., pueden crear dificultades de dilatación, especialmente cuando son necesarias dilataciones por encima de 12 mm., y más especialmente, cuando son necesarias por encima de 15 y hasta 22 mm..

Hay casos, en los que no se pueden aplicar los métodos instrumentales y se debe recurrir a los métodos quirúrgicos, como la histerotomía o la histerectomía, esta última sólo cuando ya estaba indicada, aun en ausencia de embarazo.

Sin embargo generalmente cuando hay una contraindicación para un método instrumental la misma causa contraindica un método farmacológico, pero no viceversa.

Complicaciones y fracasos

Clásicamente se clasifican en menores y mayores. Menores son: Desgarro cervical y perforación no complicada, reintervención programada, amenorrea y Fiebre de 24 horas. Mayores son: Transfusión, intervención no programada y EIP.

Las complicaciones más graves, que pueden llevar a una coagulación intravascular diseminada, son la embolia de líquido amniótico y la disrupción (5) que consiste en un desgarro subperitoneal, generalmente en la zona ístmica, normalmente causada por la dilatación, que causa una hemorragia lenta y disecante, sin sangrado por canal cervical ni hemoperitoneo. La lentitud del sangrado permite que actúen los mecanismos compensadores y la paciente no presente signos clínicos de hemorragia aguda, hasta que el proceso se precipita a una coagulopatía de consumo severa.

La clasificación clásica contempla complicaciones inmediatas, mediatas y tardías, pero no las asociadas a la reproducción posterior, clásicamente relacionadas con el aborto, como esterilidad, prematuridad, rotura precoz de membranas, placenta previa y ectópico.

Tras una revisión de la literatura publicada entre 1983 y 1999 (6) comparando complicaciones en países desarrollados, "semidesarrollados" (con Ley de aborto, pero tratamiento poco clínico, por condiciones sociales) y en vías de desarrollo, se puede decir que los países desarrollados con AP legalizado y buen tratamiento clínico presentan cifras muy bajas o no significativas en relación con la reproducción posterior (7) y los países en vías de desarrollo y AP clan-

destino o los países semidesarrollados, sin buen abordaje clínico, presentan cifras más altas y significativas (8). Buenas condiciones clínicas, asepsia y cobertura antibiótica, parecen ser la explicación más plausible de dichas diferencias (29). La revisión concluye y detecta que está poco estudiada la reproducción tras el AP.

En conjunto, la técnica instrumental a aplicar antes de DBP \leq 28 mm. (\approx 14 sem.) habiendo prácticos que la utilizan hasta DBP de 36 mm. (\approx 15-16 sem.), es la D&A que presentan un porcentaje de complicaciones bajo, que se sitúa entre el 0,9 (9) y el 2,72% (10). La D&C convencional presenta un nivel de complicaciones superior, situado en el 3,78% (11).

La técnica instrumental a aplicar en DBP \leq 28mm. (\approx 14 sem.) hasta DBP \leq 51mm. (\approx 21 sem.) es la D&E, aunque hay prácticos que la utilizan hasta DBP \leq 61mm. (\approx 24 sem.) y nos presenta un número de complicaciones mayores también bajo, del 0,7% (12), de hecho es la técnica con menor número de complicaciones en todas las series estadísticas.

También tienen contraindicaciones y complicaciones los AP por métodos farmacológicos, que sin embargo se pueden resolver con métodos instrumentales, evitando así la Microcesárea, la cual produce una morbimortalidad mayor y hace que la reproducción futura sea de alto riesgo.

En los métodos farmacológicos hasta la sem.7-9, el método basado en la utilización de Mifepristona seguida de prostaglandinas presenta un nivel de complicaciones estimado entre un 5 (13) y un 11% (14) según autores.

Los métodos farmacológicos utilizados en gestaciones de más de 12 semanas, como la inducción por métodos extraovulares con prostaglandinas intracervicales o vaginales, dan un porcentaje de complicaciones mayores del 1,2 al 5,6 % (15). La instilación intraamniótica de suero salino reporta unas complicaciones del 2,1% (16) y los de instilación intramniótica de prostaglandinas del 9,8% (17).

La histerotomía o microcesárea, método quirúrgico, puede servir de solución frente a actuaciones farmacológicas que fracasen y/o no puedan ser resueltas por métodos instrumentales sea por no estar indicados o por desconocimiento del práctico y dan un porcentaje de complicaciones del 15,2% (12). La histerectomía solo se indicará en caso de que ya estuviera recomendada aun sin presencia de gestación.

El éxito de la D&E en el 2º trimestre ha incrementado su utilización en USA desde el 32% en 1974, al 95% en 1997 (18). La misma fuente en una publicación de avance sobre el año 1991 con un volumen total de 1.388.937 casos, observa que entre la \geq 8 sem. y

la ≤ 21 sem., el 99% de la interrupciones son practica-
das por aspiración o D&E.

Por otro lado los métodos instrumentales, salvo im-
pericia, no presentan fracasos, por el contrario, los mé-
todos farmacológicos también presentan, aparte de com-
plicaciones, más fracasos, en el primer trimestre con
Mifepristona más prostaglandinas entre un 3,9% (13) y
un 8,7% (19), o incluso más según método y autores.

En el segundo trimestre los fracasos farmacológicos,
a las 48 h. varían entre el 2 y el 41% (20). Hay grandes
diferencias entre los autores, dependiendo de la utiliza-
ción de los fármacos y lo que se considere fracaso.

Parece evidente que la D&A y la D&E son las téc-
nicas que menos riesgo tienen, a condición de que se
aprenda, domine y mantenga la técnica, con una prác-
tica adecuada y sostenida.

Podemos aportar nuestras propias cifras de Tutor
Medica-Clínica d'Ara, donde se evidencia la impor-
tancia de que el personal tenga experiencia, en las
primeras 1500 intervenciones por D&A, las compli-

caciones entre menores y mayores fueron del 2,26%,
en un control posterior de 2000 casos se registró un
nivel de complicaciones del 0,75% (21).

También en la DyE se puede observar lo mismo,
en nuestra actividad en Tutor Medica-Clínica d'Ara,
en los 173 primeros casos teníamos un número de
complicaciones del 2,31%, cuando se llegó a los 228
acumulábamos el 1,4%.

Una valoración posterior de resultados en aborto
provocado de 13 o más semanas, ver Tabla 1, con un
total de 818 casos, el porcentaje de complicaciones
mayores fue del 0,6% y la de menores del 2,07%,
destaca que en las D&E con dilatación cervical direc-
ta, hay más complicaciones que en las que había pre-
paración previa con Misoprostol, si bien 62 casos era
un número escaso. Una serie mas posterior, ver Tabla
2, con 1396 casos de más de 12 semanas, con la D&E
apoyada con Misoprostol o/y dilatadores osmóticos y
que representaba 1166 de los casos, recogía unas
complicaciones mayores del 0,3%.

Tabla 1

Porcentajes de complicaciones/estancia en aborto provocado de 13 o más sem. (21)

Tutor Medica-Clínica d'Ara

TÉCNICA	NUMERO	COMPLICACIONES MAYORES	COMPLICACIONES MENORES	TIEMPO MEDIO DE ESTANCIA
ASPIRACIÓN	446	1 (0,2%)	10(2,24%)(*)	1h. 32min.
PG+ASPIRACIÓN	64	0 (0,0%)	0 (0,00%)	3h. 45 min.
D&E	221	4 (1,8%)	7 (3,10%)	2h. 41min.
PG+ D&E	62	0 (0,0%)	0 (0,00%)	4h. 35min..
D&E 2 PASOS	25	0 (0,0%)	0 (0,00%)	27h.10min.
TOTALES	818	5 (0,6%)	17 (2,07%)	

(*) Incluye las amenorreas (0.6%)

Tabla 2

Técnicas de 12 o más sem. apoyado de Misoprostol y/o Dilatadores osmóticos n=1396

Tutor Medica- Clínica d'Ara

Semanas	Misoprostol			Misoprostol+ Dilapan		
	Aspiración	D&E	Inducción	Aspiración	D&E	Inducción
12-15'6	192	552	0	0	16	0
16-19'6	0	533	0	0	36	0
20-26'0	0	21	38	0	8	0
Totales	192	1106	38	0	(5,4%) 60	0

(Complicaciones mayores 0,3%

Presentada en NAF's Risk Management Seminar; 2000: Palm Springs,California, EEUU

Tiempo dedicado por la usuaria y costes

La Tabla 3 nos indica los tiempos que la paciente dedica a cada proceso, observándose que los tiempos más cortos son los de la D&A y la D&E en un paso, puesto que la D&E con preparación de PGs se alarga hasta 4h 35' pero es sensiblemente menor que una inducción o instilación.

La D&E en dos pasos que suponía una mejora con respecto a cualquier método farmacológico, porque no tenía sorpresas en cuanto al tiempo a dedicar, no permitía su practica en instalaciones de CMA, gracias a las prostaglandinas, especialmente al Misoprostol, aun a costa de unos efectos no deseados como diarrea, escalofrios, nauseas, elevación de la temperatura, etc., supone una aceleración tal del proceso de maduración del cervix que prácticamente ha hecho innecesaria la D&E en dos pasos.

También en el capítulo tiempo dedicado, las técnicas instrumentales se muestran claramente mejores que las farmacológicas.

Hoy en día en medicina no podemos dejar de lado

los costes que tienen los procedimientos y en este terreno también los métodos instrumentales, cuando son aplicables, tienen un coeficiente coste/beneficio claramente a su favor, según vemos en la Tabla 4, donde el número de D&E practicados en España el año 1999, en el medio extrahospitalario es de 1.518, lo que supone prácticamente la suma de los AP de 17 a 21 o más semanas, con algunos de 13 a 16 es decir los de mas de 14 semanas y no han generado ni una noche de estancia, lo que supone una disminución de costes importante, no solo en el concepto hotelero, sino también en la medicación necesaria y el personal médico y de enfermería necesario.

En los medios hospitalarios sumados los AP por D&E (57casos), instilaciones e hysterotomías dan un número de 812 casos, presumiblemente de más de 12 sem., por otra parte hay 1018 casos que hacen una o más noches y 574 con dos o más, es decir que se queda ingresada incluso alguna aspiración, en cambio, en el medio extrahospitalario con 1523 casos entre D&E (1518 casos, claramente mas utilizado), instilaciones e incluso hysterotomía no generan ni una noche.

Tabla 3
Tiempo dedicado por la paciente

Semanas	Método	Tiempo	
07-14	ASPIRACIÓN	1 h. 32 min.	(21)
13-15	PG+ASPIRACIÓN	3 h. 45 min.	(21)
14-22/24	DyE	2 h. 41 min.	(21)
14-22/24	PG+DyE	4 h. 35 min.	(21)
18-22/24	DyE DOS PASOS	27 h. 10 min.	(21)
08-09	MISOPROSTOL	7.2 h. (1.5-21.1)	(22)
10-13	MISOPROSTOL (800 mg/12h X 3)	8(64%)/18(13%)/32(8%)h.	(23)
12-24	MISOPROSTOL	8-36h	(24)
08-09	Mifepristona+Misoprostol	36-48 h. + 6-8 h.	(26)
08-09	Methotrexate+Misoprostol	3 días +1-3-5 d. (78-92%)	(27)
(N=120)	TÉCNICA Y DURACIÓN DEL PROCESO DE L'IVE (28)		(64% 2º Trim.)*
PGF2 TAL (intraamniotica)	PGE2 (endocervical)	RASPAMENT	TEMPS D'EXPULSION FE (en horas)
58%	28%	13%	18,39 ± 2,82**
*El método farmacológico supone el 86 % de los empleados, supera a los de 2º trimestre.			
**El tiempo medio absorbe los legrados, que obviamente no duran este tiempo			

Tabla 4
España 1999
 Ministerio de Sanidad y Consumo

SEMANAS	HOSPITALARIO	EXTRAHOSPITALARIO
< 8	(Pub. 116) 2.380	(Pub. 159) 35.378
8 - 12	(Pub. 519) 1.234	(Pub. 11) 35.219
13 - 16	(Pub. 193) 899	(Pub. 0) 1.737
17 - 20	(Pub. 281) 930	(Pub. 0) 983
21 - (21	(Pub. 178) 385	(Pub. 0) 441
Total 58.399	(Pub. 1311) 5.857	(Pub. 170) 52.542
METODO		
Asp	(Pub. 342) 3.718	(Pub. 170) 49.473
DyE	(Pub. 39) 57	(Pub. 0) 1.518
Inst. Endovenosa	(Pub. 49) 414	(Pub. 0) 2
Inst. Endouterina	(Pub. 249) 333	2
Histerotomía	(Pub. 6) 8	1
MOTIVO		
Riesgo Fetal	(Pub. 683) 1.186	(Pub. 0) 258
Otros	4.671	52.114
ESTANCIAS		
1 - >1 Noches	(2 n = 465 3n = 80) 989	0
7 o Más	29	0

También en el capítulo de costes se hace recomendable, en la asistencia al AP, la utilización de los métodos instrumentales en régimen de CMA.

CONCLUSIONES

Según la Ley General de Sanidad (Art. 10), el paciente debe ser informado, de las alternativas de tratamiento, ventajas e inconvenientes de cada método, objetivamente, lo practique o no el centro informador y se le debe facilitar el acceso al servicio que elija. Es por lo tanto, obligatorio, que la paciente esté informada de la existencia de los métodos instrumentales y de sus resultados.

Los métodos instrumentales presentan menos molestias asociadas, fracasos y complicaciones que los farmacológicos. Permiten una mayor rapidez de incorporación a la vida cotidiana de la paciente y al poder ser realizados en régimen de Cirugía Mayor Ambulatoria (con o sin Overnigh Stay) resultan más económicos al pagador.

No se debe abordar ningún método farmacológico, sin dominar o tener acceso a los métodos instrumentales, puesto que cuando los primeros fracasan se de-

be recurrir a los segundos, y si bien en el primer trimestre se puede recurrir a la D&C que todo ginecólogo normalmente conoce, en los casos de más de 12-14 semanas, el no dominar la D&E, puede suponer recurrir a una histerotomía o microcesárea que tampoco conoce todo ginecólogo o a una cesárea convencional que si la conoce, con el consiguiente aumento de riesgo y dejando como secuela una maternidad futura de riesgo.

Es imprescindible buena formación previa, experiencia y continuidad en la practica para obtener estas ventajas especialmente en la D&E.

No es aceptable, particularmente después de las 12-14 sem., que entre aprender y mantener una técnica, o escribir y esperar y si hay que solucionar algún problema hacerlo con los métodos conocidos, aunque esta conducta dé menos trabajo y responsabilidad profesional, que sea a costa de incrementar los costes del pagador, que aunque sea público, supone la merma de los recursos económicos de posible aplicación a otras necesidades sanitarias, y produciendo además una separación mayor de la vida cotidiana y un aumento del sufrimiento de las mujeres.

Es por ello, que aprovecho esta tribuna, para proponer que al igual que en otros ámbitos de la

ACTIVIDAD DE TUTOR MÉDICA-CLÍNICA D'ARA

Procedimiento	Anestesia	Casos CMA	Casos CmA	Ingresos
Laparoscopia diagnóstica	General	3	0	
Ligadura tubárica laparoscópica	General	100		1
Ligadura túbarica laparoscópica con Aborto Provocado	General	131		0
Histeroscopia Quirúrgica	Local Sedación	87 (52,6%) 80 (47,4%)		1 0
Histeroscopia diagnóstica	Local		21	0
Legrado biopsia	Sedación	13		0
Aborto Provocado 1er trimestre	Local Sedación	5.257 (35,7%) 9.469 (64,3%)		0 4
Aborto Provocado 2º trimestre	Sedación	2.808		8
Himenectomía	Sedación	3		0
Nódulo de mama	Sedación	1		0
Conización	General	3		0
Total		17.955	21	14 (0,07)
Aborto Provocado Inducido*	Sedación	94		2**

*Con recuperación prolongada prevista

** Complicaciones no Obstétricas

medicina, el AP se haga en unidades especializadas que por otra parte ya existen en el ámbito privado, pero que sea pagado por el dinero público, allanando diferencias sociales que aun existen en esta prestación sanitaria y mejorando además los resultados y los costes, en uno de los procedimientos que más se hace a la mujer.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Levallois P, Rioux JE.:** Prophylactic antibiotics for suction curettage abortion: Results of a clinical controlled trial *Am J.Obstet Gynecol* 1988;158:100-5
2. **Penney GC, Thomson M, Norman J, McKenzie H. Vale L.:** A randomized comparison of strategies for reducing infective complications of induced abortion *Br J Obstet Gynaecol* 1998Jun;105(6):599-604
3. **Damey PD, Sweet RL.:** Routine Intraoperative ultrasonography for second trimester abortion reduces incidence of uterine perforation. *J Ultrasound Med* 1989;8:71-5
4. **Barambio S.:** L'echographie avant l'IVG En: *FIAPAC's Fourth Conference*; 2000: Paris, Francia
5. **Penfield A.:** Cirugía ginecológica con anestesia local Barcelona: Ed.Consulta; 1988
6. **Barambio S.:** Fertilitat Després de l'Interrupció Voluntaria de l'Embaràs En: *XII Simposi de la Societat Catalana de Contracepció*; 1999: Barcelona, España
7. **Lurie S.:** Induced midtrimester abortion and future fertility, where are we today? *Int J Fétil Menopausal Stud* 1995 Nov;40(6):311-5
8. **Okonofua FE.:** Pregnancy outcome after illegal induced abortion in Nigeria: a retrospective controlled historical study *Afr J Med Med Sci* 1994Jun;23(2):165-9
9. **Hodgson JE, Portmann K.:** Complications of 10453 consecutive first-trimester abortions: A prospective study *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:802
10. **Hakin E.:** Complications of first trimester abortion *Obstet Gynecol* 1990;76:125-35
11. **Wirtschaft und Statistik** 1982:312. Bundesrepublik
12. **Cates W, Schultz K.F., Grimes DA.:** Dilatation &

evacuation for induced abortion in developing countries: Avantages & disavantages Stud Fam Plann 1980;11:128-33

13. **Aubeny E.:** Ru-486 combined with PG analogs in Voluntary termination of pregnancy Adv Contracept 1991Dec;7(4):339-43
14. **Hill NC.:** Early Termination of pregnancy: medical induction with prostaglandins versus surgical aspiration local anesthetic Int J Gynaecol Obstet 1990;32:269-74
15. **Jain JK, Mishelí DR.:** A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second-trimester pregnancy N Engl J Med 1994;331:290-3
16. **Binkin NJ, Schulz KF, Grimes DA, Cates W Jr.:** Urea-prostaglandin versus hypertonic saline for instillation abortion Am J Obstet Gynecol 1983 Aug 15;146(8):947-52
17. **Lurie S, Katz Z, Insier V.:** Midtrimester induction of abortion: comparison of extraovular prostaglandin E2 and intraamniotic prostaglandin F2 alpha. Contraception 1993;47:475
18. **Koonin L.:** MMWR CDC Surveill Summ 2000;49(SS-11):1-44
19. **Wu S, Gao J, Wu Y, Wu M, Fan H.:** Clinical trial on termination of early pregnancy with RU486 in combination with prostaglandin Contraception 1992;46:203-10
20. **Papageorgiou I, Minaretzis D, Tsiou C, Michalas S.:** Late midtrimester medical pregnancy terminations; three diferents procedures with prostaglandin F2 alpha and laminaria tents Prostaglandins 1991;41:487-93
21. **Xercavins J, Ramírez A, Barambio S.:** Intercepción postcoital. Interrupcion voluntaria del embarazo. En: Vanrell J, Calaf J, Balasch J, Viscasillas P, Fertilidad y Esterilidad Humanas II. 2ª ed. Barcelona: Masson; 1999.p.434-438
22. **Carbonell J.LL.:** Early Abortion With 800 (g of Misoprostol by the Vaginal Route Contraception 1999; 59:219-225
23. **Carbonell J.LL.:** Vaginal misoprostol for abortion at 10-13 weeks' gestation Eur J Contracept Reprod Health Care 1999; 4:1-6
24. **Experiencia propia,** datos no publicados
25. **El-Refaey H.:** Induction of Abortion Whith Mifepristone and oral or vaginal Misoprostol N Engl J Med 1995; 332: 983-7
26. **Webster D.:** A comparison of 600 and 200 mg mifepristone prior to second trimester abortion with the prostaglandin misoprostol Br J Obstet Gynaecol 1996; 103 : 706-9
27. **Carbonell J.LL.:** Misoprostol 3, 4, or 5 Days After Methotrexate for Early Abortion Contraception 1997; 56: 169-174
28. **Gimeno N. Cuartiella A.M.:** L'atenció a la dona en la interrupció legal de l'embaràs Ginecologia Catalana 1999; 1: 11-3
29. **Penney GC.:** Preventing infective sequelae of abortion Hum Reprod 1997 Nov;(11Sppl):.107-12

Prostaglandinas. Uso en las distintas etapas del embarazo

Iglesias Cortit L.

Ginecólogo. Institut Català Fertilitat. Barcelona

PROSTAGLANDINAS EN EL EMBARAZO

Las Prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina, tienen un gran protagonismo en diversas áreas de la medicina.

Dermatología, fisiopatología cardiovascular, patología renal, hipertensión arterial, área gastrointestinal, ovulación, aparato reproductor, masculino y femenino, embarazo y parto, son las diversas y variadas funciones orgánicas que se hallan influidas de forma primordial por estos compuestos.

Las primeras investigaciones sobre prostaglandinas, se remontan a la actividad in-vitro del semen sobre tiras de músculo uterino.

Sólo de forma retrospectiva se vio que esta acción era debida a las prostaglandinas (Kurzrock 1930).

Von Euler en 1935 acuñó el nombre de Prostaglandinas después de describir los efectos fisiológicos de extractos de vesículas seminales.

No fue hasta los años 60 que la metodología adecuada permitió la identificación de la estructura química de las prostaglandinas. Ello se produjo en el Hospital Karolinska en Estocolmo por Bergström en 1962. A partir de entonces los investigadores se volcaron en la investigación de prostaglandinas.

Fueron investigadas las propiedades de las prostaglandinas a nivel del músculo uterino, la decídua, el cuello uterino y se empezaron a usar clínicamente para la inducción del aborto y del parto.

A parte se investigaron posteriormente los efectos de distintas prostaglandinas a nivel de la ovulación, del aparato cardio-circulatorio y poco a poco su repercusión a todos los niveles del organismo, ap.

Digestivo, procesos inflamatorios etc. evidenciando su verdadera importancia en gran cantidad de funciones del organismo en general.

BIOQUIMICA

Las diversas prostaglandinas conocidas basan su estructura en el ácido prostanoico un ácido graso de 20 carbonos que contiene un anillo ciclopentano.

Las prostaglandinas (PG) A, B, E y F, difieren en la disposición de los grupos cetónicos e hidroxilos en la posición 9 así como en la presencia o ausencia de dobles enlaces en el anillo ciclopentano.

Las prostaglandinas C y D son metabolitos volátiles e inactivos de las PG, E y F. Las PR, G y H son muy potentes y de vida media muy corta y son endoperoxidos precursores de las PG, E y F.

La PG I, llamada Prostaciclina es un componente esencial de la coagulación intravascular y de la fibrinólisis así como el Tromboxano que tienen una acción contraria y esencial en el equilibrio homeostático vascular, provienen ambos de la Ciclooxygenasa y mediados por las plaquetas y el endotelio respectivamente.

A la Prostaciclina se le atribuye el papel de antiagregante plaquetario e inhibidor de la contracción del músculo liso al contrario del Tromboxano.

La numeración de cada PR (1, 2, 3) significa la presencia de un doble enlace en C13-C14, C5-C6, y C17-C18.

La subscripción de la letra griega alfa o beta significa que el grupo hidroxilo en el C9 se halla fijado debajo o encima del plano del anillo.

APLICACIONES CLÍNICAS

Cientos de esos análogos han sido testados para conocer su actividad farmacológica descubriéndose sus propiedades como inductores del parto y como abortivos.

Desde principios de los años 70 se han venido utilizando las PG básicamente para la **inducción del parto a término**, mediante la maduración del cuello uterino y posterior contracción de las fibras musculares uterinas.

Otra de las aplicaciones que se vio que tenían las PG fue la **inducción del aborto**, tanto en el primero como el segundo trimestre de gestación.

También se aplicó con éxito para controlar las **hemorragias en el post-parto inmediato**.

Las prostaglandinas más ampliamente usadas han sido la PG F 2 α y la PG E 2. Al principio se usaron por vía endovenosa, aunque su efectividad era relativamente alta tenían varios inconvenientes o efectos secundarios. Irritación o flebitis en el lugar de la inyección, y sobretodo náuseas, diarreas dolor abdominal y contracciones uterinas importantes que obligaron a usarlas con pautas y dosificaciones prudentes y al uso de tratamientos sintomáticos para los efectos colaterales.

No obstante pronto se buscaron otras vías de administración que paliaran estos inconvenientes. La vía vaginal fue y sigue siendo la de más éxito en cuanto a comodidad y eficacia.

A la vez se han ido incorporando nuevos fármacos como Misoprostol, un análogo de la PG E1, que en forma de comprimido ha demostrado su eficacia tanto por vía oral como vaginal.

En revisiones recientes (Cochrane), se han estudiado distintos aspectos de las PG en relación a la inducción y trabajo del parto, la preparación del cuello uterino para el aborto y para la inducción del mismo.

Se ha revisado el uso de las PG E 2 y F2 α en relación a la inducción del embarazo a término. En esta revisión realizada hasta el año 2000, se concluye en cuanto a su eficacia, que aumentan las tasas de parto vaginal dentro de las primeras 24 horas, no aumentan la tasa de parto instrumentado, y hay un aumento significativo de la mejora de las condiciones favorables del cuello uterino dentro de las 24-48 de su uso. (Kelly y cols 2001).

El mismo modo, recientemente se ha revisado la eficacia del Misoprostol, análogo de la PG E1, para madurar el cuello uterino e inducir el parto (Cochrane) en mujeres embarazadas a término.

Se concluye en el estudio que misoprostol es más eficaz que los métodos convencionales en la maduración del cuello uterino. No obstante parece tener el inconveniente de que provoca una hiperestimulación uterina, con riesgo de rotura, que aunque de forma anecdótica han aparecido en algunos estudios. (Hofmeyer G J, Gulnezoglu A M 2001)

Entre las 9 y 12 semanas de gestación, Carbonell y cols. (2001), demuestran la eficacia del misoprostol a dosis de 800 mcgs. cada 24 horas en adolescentes (84 %) de aborto completo, sin necesidad de mifepristone.

El mismo autor concluye que misoprostol a una dosis de 1000 mcgs. por vía vaginal es eficaz en un 93% de gestaciones entre 42 y 63 días.

En el segundo trimestre de gestación 1 mg de Gemeprost cada 6 horas por vía vaginal 36 horas después de haber administrado mifepristone, consiguió una tasa de abortos completos del 96 y 98%, entre las 24 a 36 horas de iniciado el tratamiento.

Así pues podemos concluir que hoy en día los análogos de PG, tienen un papel definitivo, tanto en el aborto del 1º y 2º trimestre como para la inducción de parto y hemorragias post-parto cuando estas son muy importantes y rebeldes a los tratamientos clásicos.

De la anticoncepción al tratamiento hormonal sustitutivo

Parrilla JJ*, Delgado JI, Abad I

*Ginecólogo. Dpto. Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca. Murcia.

El análisis del tránsito desde la anticoncepción al tratamiento hormonal sustitutivo es uno de los aspectos conflictivos y problemáticos de la perimenopausia, una época de cambios en la que cada día son más evidentes las modificaciones biológicas y endocrinas con unas repercusiones clínicas susceptibles de ser evitadas y/o tratadas, que sin duda, van a influir en cuando y como se debe realizar esta transición. Mientras que en la época de madurez sexual y reproductiva de la mujer va a tener fundamentalmente necesidades anticonceptivas y en la postmenopausia las necesidades van a ser de reposición hormonal, en la época de transición entre ambas (perimenopausia), pueden ser necesarias tanto las medidas anticonceptivas como las de reposición hormonal y hay que conocer cuando y como se deben abandonar las primeras y dejar establecido el tratamiento hormonal sustitutivo en las mujeres que lo necesiten.

Para una mejor comprensión del problema es necesario el conocimiento de la problemática general de la perimenopausia: conceptual, fisiopatológica, clínica y terapéutica.

PRECISIONES CONCEPTUALES

Una de las causas que influye en el confusionismo acerca de este periodo de transición es, sin duda, la falta de precisiones terminológicas y conceptuales. No está del todo claro en la actualidad que es la perimenopausia, cuando comienza con exactitud ni cual es su duración.

Los términos más habitualmente utilizados y hasta cierto punto consensuados son los siguientes.

CLIMATERIO: Es considerado como un amplio periodo de tiempo en la vida de la mujer que separa dos épocas bien diferentes, la de madurez sexual, con plena capacidad reproductiva y la época de la senectud. Durante el mismo se pasa de una función ovárica

normal y cíclica a una situación definitiva de fallo ovárico. Esta modificación de la función ovárica no es brusca, sino paulatina y progresiva y está marcada por un fenómeno claro que es la pérdida de la menstruación o **MENOPAUSIA**.

Clásicamente el climaterio se ha dividido en dos grandes periodos: **PREMENOPAUSIA** (antes de la última menstruación) y **POSTMENOPAUSIA** (a partir del año de la última menstruación).

El término **PERIMENOPAUSIA**, según la OMS, debe incluir el periodo inmediatamente anterior a la menopausia (cuando comienzan las modificaciones endocrinas, biológicas y clínicas de aproximación a la menopausia) y el primer año después de la menopausia. Para la mayoría comienza con la aparición de las primeras alteraciones menstruales y/o las primeras manifestaciones clínicas.

La duración de este periodo de transición menopáusica es muy variable de unas mujeres a otras, oscilando de dos a ocho años. Para **SPEROFF**, la edad media de aparición son los 45 años y la duración de la misma de cinco años. Sin embargo para **SEIFER** y **NAFTOLIN** en 1998, la perimenopausia sería mucho más amplia comenzando hacia los cuarenta años.

FISIOPATOLOGÍA

El envejecimiento del eje reproductivo

La involución de la función ovárica es un proceso lento y muy variable de una mujer a otra, que se va desarrollando en las distintas estructuras de la gónada. Aunque se ha implicado una participación central (hipotálamo-hipofisaria) en algunas especies, en la mujer parece ser la disminución del número de folículos ováricos y de la competencia de las células de la granulosa, las que determinan esta involución (compromiso endocrino, autocrino y paracrino), que produce alteraciones en la secreción de esteroides,

inhibina y FSH. Existen además alteraciones en la célula germinal (alteraciones de la meiosis, aumento de aneuploidias, etc.).

Es importante remarcar que estas modificaciones endocrinas no siempre son progresivas, sino que con relativa frecuencia a unos ciclos anovulatorios, con hemorragias disfuncionales e incluso con elevación de las gonadotrofinas, pueden seguir ciclos ovulatorios normales y por lo tanto con la posibilidad de que se produzca una gestación.

El hecho de que no sea un periodo estático, sino dinámico y evolutivo añade dificultades a su análisis.

REPERCUSIONES CLÍNICAS

Las modificaciones endocrinas, en la mayoría de los casos tienen unas repercusiones clínicas en la mujer perimenopáusicas que es necesario conocer y que sin duda influyen en el consejo contraceptivo en la misma y en cómo y cuándo abandonar la anticoncepción a favor de la THS.

Alteraciones menstruales

Para la mayoría son el marcador fundamental del inicio de la perimenopausia. Son muy importantes, tanto por su elevada frecuencia (aparecen en el 90% de las perimenopáusicas, son motivo frecuente de consulta y uno de los problemas básicos en la práctica ginecológica), como por su etiología y posible trascendencia, que es motivo de preocupación para la paciente (miedo a las neoplasias y ansiedad ante la posibilidad de una gestación tras cualquier retraso menstrual) y para el médico, que es consciente de que en esta época se incrementan las causas orgánicas y está obligado a descartarlas, con lo que se incrementan las exploraciones complementarias y el intervencionismo.

Existencia de síntomas climatéricos

En la actualidad la mayoría acepta la posibilidad de su existencia como consecuencia de las alteraciones hormonales. La sintomatología es muy variada de una mujer a otra y sin duda afecta la calidad de vida de la misma.

Incremento de la patología orgánica ginecológica

En esta época se produce un incremento de miomas uterinos, patología mamaria, adenomiosis, hiperplasias y pólipos endometriales, quistes de ovario,

tensión mamaria premenstrual, etc, condicionados, en parte, también por las modificaciones hormonales.

Alteración de la masa ósea

Es evidente que la mujer puede empezar a perder masa ósea en la perimenopausia, sobre todo cuando los ciclos se hacen irregulares, llegándose a perder en estos casos hasta un 2% anual. Además de las modificaciones hormonales influyen la propia edad, los antecedentes familiares, aspectos nutritivos, actividad física, etc.

Incremento del riesgo cardiovascular

En este periodo de la vida de la mujer comienzan a modificarse en sentido desfavorable algunos de los factores de riesgo cardiovascular. Se suele producir un aumento de peso, una elevación de la tensión arterial, un incremento de las cifras de glucemia, un deterioro del perfil lipídico y una disminución de la actividad fibrinolítica y también del ejercicio físico.

ASPECTOS REPRODUCTIVOS EN LA PERIMENOPAUSIA

En cuanto a la utilización de medidas anticonceptivas, es necesario tener presente que **EXISTEN POSIBILIDADES REALES DE GESTACIÓN**. La gestación es posible debido a la alternativa de ciclos anovulatorios con ciclos ovulatorios normales y a la continuidad de las relaciones sexuales.

Respecto a la **SEXUALIDAD**, es absurda la idea de que la misma termina con el declinar de la función ovárica. En la perimenopausia, la mujer goza de una capacidad sexual relativamente libre de problemas. El 60% de las mujeres entre 50 y 60 años son sexualmente activas y mucho más en la década precedente. Se ha descrito una disminución de la frecuencia de las relaciones sexuales y un incremento de las disfunciones sexuales, pero en general las relaciones sexuales en la década de los 40 no deben ser peores que las mantenidas en épocas anteriores, pudiendo ser menos frecuentes, pero a veces, más satisfactorias, siempre que la mujer esté sana, con una pareja interesada y confíe en un método anticonceptivo eficaz y seguro.

Respecto a la **FERTILIDAD**, ya hemos comentado como aumentan en esta época los ciclos anovulatorios y los defectos de fase lutea, pero es una realidad la posibilidad de que ocurran ciclos ovulatorios intercalados y por tanto de que se produzca una gestación en esta década de los cuarenta. También es una

realidad que la capacidad de fertilidad va disminuyendo progresivamente con la edad y no solo por las alteraciones de la función ovárica, sino también por alteraciones en la fertilización, implantación, incremento de alteraciones cromosómicas en los gametos, etc, que condicionan una mayor tasa de abortos espontáneos.

Por otro lado, la existencia de una gestación en esta época, para la mayoría de las parejas, suele ser no deseada y problemática tanto desde el punto de vista social y familiar como médico.

En resumen, hemos querido dejar constancia de que las mujeres durante la perimenopausia, al margen de las necesidades anticonceptivas, pueden tener otras necesidades (patrón menstrual normal, alivio de los síntomas climatéricos, disminución de los riesgos de osteoporosis y cardiovascular, descartar la patología orgánica, etc), que estamos obligados a solucionar y, por otro, pueden condicionar la elección del método anticonceptivo. En efecto, algunas de estas modificaciones pueden significar una contraindicación para un método determinado (la hipermenorrea puede ser una contraindicación para el DIU convencional y no para el SIL de levonorgestrel) y algunos métodos anticonceptivos, como la anticoncepción hormonal oral, pueden solucionar algunas de estas necesidades.

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EN LA ÉPOCA DE TRANSICIÓN MENOPÁUSICA

En la valoración de los distintos métodos anticonceptivos, habremos de tener en cuenta, por un lado, su eficacia y por otro, los especiales riesgos y beneficios que en esta época de la vida de la mujer le van a proporcionar. Esta valoración debe hacerse necesariamente de forma individualizada, para elegir las mejores opciones disponibles en pareja particular.

El método ideal en la perimenopausia debe ser de una gran eficacia, no estar relacionado con el coito, solucionar las alteraciones menstruales y los síntomas climatéricos, disminuir la patología ginecológica, no enmascarar la menopausia, impedir la pérdida de masa ósea y carecer de efectos secundarios adversos a cualquier nivel.

El coito interrumpido

Sigue siendo uno de los métodos anticonceptivos más utilizados. Aunque es simple y económico, tiene una alta tasa de fallos, incluso en las perimenopáusicas y ello, junto a la insatisfacción sexual que produce en algunas parejas, hace que no sea un método vá-

lido ni recomendable, debiendo aconsejar su sustitución por un método más efectivo.

Los métodos naturales

Se basan en la existencia de una ventana de fertilidad en el ciclo ovárico de la mujer, durante el cual no deben mantener relaciones sexuales. En la perimenopausia, con las alteraciones del ciclo, es más difícil detectar esta ventana de fertilidad a pesar de utilizar no solo el calendario sino las variaciones de la temperatura basal y del moco cervical, obligando a prolongados periodos de abstinencia. Creemos que no son métodos recomendables para la población general en esta época. Podrían tener una indicación en parejas especiales, motivadas y que renuncian a utilizar otros métodos anticonceptivos por distintos motivos.

Los métodos de barrera

Tanto mecánicos (Preservativos y Diafragmas), como químicos (Espermicidas), son métodos muy utilizados a cualquier edad, incluida la perimenopausia, estando especialmente indicados cuando las relaciones sexuales son esporádicas o cuando existe promiscuidad sexual para evitar las enfermedades de transmisión sexual. A pesar de la disminución de las tasas de fertilidad en la perimenopausia es aconsejable siempre la asociación de espermicidas a las barreras mecánicas.

Los métodos irreversibles

(Ligadura tubárica y vasectomía), pueden ser una buena alternativa en esta época por su gran eficacia, el escaso riesgo en la actualidad y un costo no demasiado elevado, aunque supone el someterse a un acto quirúrgico. La realidad es que la mayoría de las parejas que aceptan estos métodos irreversibles los suelen haber puesto en práctica unos años antes, cuando han completado su familia.

Anticoncepción intrauterina (DIU).

Los DIU convencionales (liberadores de cobre) son una excelente alternativa en la perimenopausia por su eficacia, la larga duración de su acción y la ausencia de efectos secundarios sistémicos, matizados únicamente por sus efectos locales (alteraciones menstruales), que obligan a un diagnóstico diferencial con otros procesos y son motivo frecuente de extracción. Las complicaciones de los mismos no son diferentes a las planteadas en otras épocas de la vida.

En la perimenopausia se pueden dejar in situ más tiempo de lo habitual y recomendado, debiendo ser retirados tras uno o dos años desde la última menstruación.

En la actualidad tenemos comercializado el SIL-LNG (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel) MIRENA. Su eficacia anticonceptiva es comparable a la de los métodos irreversibles y mucho mayor que la de los DIU convencionales. Además tiene efectos no contraceptivos importantes:

- Reduce la cantidad y duración de la hemorragia menstrual, disminuyendo las hipermenorreas y menorragias que afectan a numerosas mujeres en la perimenopausia.

- Se opone a la acción proliferativa de los estrógenos en el endometrio. Se ha demostrado efectivo en el tratamiento de las hiperplasias endometriales en más del 85% de los casos, de forma que para algunos sería la primera línea de abordaje de las mismas, antes que la ablación endometrial o la histerectomía.

- Disminuye la frecuencia de dismenorrea.

- No produce alteraciones metabólicas.

- Puede producir manchados irregulares en los primeros meses tras su inserción y amenorrea a partir del año de la misma.

MÉTODOS HORMONALES

Son los únicos que, al margen de sus efectos anticonceptivos, pueden influir favorablemente en el resto de necesidades de la perimenopausia. Dentro de los mismos hay que distinguir la Anticoncepción hormonal oral (AHO) o Píldora Convencional (administración de una asociación de estrógenos y gestágenos sintéticos) y la administración exclusiva de gestágenos (minipíldora y gestágenos de depósito).

Píldora convencional

Uno de los métodos anticonceptivos reversibles más utilizados en la población general por su alta eficacia, su facilidad de uso y el buen control del ciclo que ofrece. Concretamente en la perimenopausia se acerca bastante al anticonceptivo ideal, aunque sí enmascaran la llegada de la menopausia.

Respecto a su utilización actual en la perimenopausia, se puede afirmar que, debido a los mejores conocimientos en la fisiopatología de la misma, la existencia de nuevos preparados con dosis más reducidas y la aparición de mejores estudios epidemiológicos y de farmacología clínica sobre sus riesgos y beneficios, ha cambiado el concepto tradicional y de

estar radicalmente prohibidos a partir de los 35 años, se ha pasado a un concepto más real. Efectivamente, en la actualidad, pueden significar una opción muy válida, teniendo en cuenta su alta eficacia anticonceptiva, su capacidad para solucionar gran parte de la problemática de la perimenopausia (regulariza el ciclo, hace desaparecer el síndrome climatérico, disminuye en parte la patología orgánica ginecológica, disminuye la pérdida de masa ósea, etc.).

Respecto a los posibles riesgos, en la Conferencia de Consenso de la Sociedad Española de Contracepción celebrada en Toledo en 1997, se concluyó que los preparados actuales no producen, en la mujer sana, modificaciones metabólicas que tengan significación clínica, que no aumentan el riesgo de accidente vascular cerebral en mujeres normotensas y no fumadoras; que el riesgo de infarto de miocardio solo está incrementado en mujeres fumadoras y con otros factores de riesgo; el riesgo de tromboembolismo venoso está discretamente aumentado, sobre todo en mujeres con antecedentes familiares o personales de trombofilia.

En cuanto a los efectos secundarios beneficiosos, además de los descritos en la perimenopausia, son de destacar la disminución de los quistes de ovario funcionales, del cáncer de ovario y del adenocarcinoma de endometrio, de la patología benigna de la mama, de la dismenorrea, de la endometriosis, etc...

La utilización segura de la AHO en la perimenopausia exige ineludiblemente:

- 1º.- Una adecuada selección de la usuaria, respetando al máximo las contraindicaciones (cáncer de mama, diabetes o hipertensión graves, fumadoras, hepatopatía activa, antecedentes personales de tromboembolismos y enfermedades cardiovasculares o familiares de trombofilia, alteraciones menstruales no diagnosticadas) y a ser muy cautos, haciendo un cuidadoso balance riesgo-beneficio, cuando existan algunos factores de riesgo (obesidad, diabetes, hipertensión o hipertrigliceridemia leves o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular).

- 2º.- Un estudio previo normal, que incluye una perfecta anamnesis (orientada a descartar las contraindicaciones y factores de riesgo), una exploración clínica general (peso, tensión arterial, etc.) genital (exploración con espéculo y tacto vaginal) y mamaria. Se deben realizar exploraciones complementarias (citología, mamografía, densitometría y analítica siempre que la paciente no la tenga realizada recientemente).

- 3º.- Una adecuada selección del preparado, preferentemente de baja dosis y con un gestágeno poco androgénico.

4°.- Un control periódico estricto, el primero a los pocos meses y luego anualmente, en los que se valorará la tolerancia y cumplimiento, la posible aparición de efectos secundarios y las modificaciones de la exploración clínica y las exploraciones complementarias.

ANTICONCEPCIÓN CON GESTÁGENOS

Pueden tener su lugar en la perimenopausia cuando existan contraindicaciones exclusivas a los estrógenos (tabaquismo, hipercoagulabilidad, etc), debido a que pueden influir favorablemente en alguna de las necesidades no contraceptivas de esta época.

En general no gozan de muy buena aceptación, ya que aunque la eficacia anticonceptiva es buena, la sustitución hormonal es incompleta, no ejercen un buen control del ciclo sobre todo al principio y pueden tener los efectos secundarios de los gestágenos (cefalea, mastodinia, cambios de humor, edema, etc). Lo cierto es que no se tiene demasiada experiencia con estos métodos en mujeres mayores de 40 años. Pueden considerarse en situaciones en las que la AHO sea inaceptable por la existencia de contraindicaciones a los estrógenos o por un mal cumplimiento. No parecen enmascarar el diagnóstico de la menopausia, ya que los gestágenos solos producen menos modificaciones en las gonadotropinas y los aumentos de la FSH nos indicarán el fallo de la función ovárica.

Los más utilizados son la minipíldora (administración diaria de una pequeña dosis de gestágeno), recientemente comercializada en nuestro país. El acetato de medroxiprogesterona Depot (inyección intramuscular trimestral de 150mg). Implantes subcutáneos de levonorgestrel, con una duración del efecto anticonceptivo de tres a cinco años, todavía no comercializados en nuestro país, así como los anillos vaginales de gestágenos o estrógenos y gestágenos. Ya hemos comentado en la anticoncepción intrauterina el importante papel del SIL de Levonorgestrel.

Queremos también dejar constancia de la posibilidad de la anticoncepción de emergencia (postcoital) en esta época de la vida, aunque se tiene poca experiencia en la perimenopausia, tanto con gestágenos solos, como con estrógenos y gestágenos (Yuzpe), con danazol o con RU-486.

Por último, existen dos cuestiones clínicas importantes desde el punto de vista del profesional salnitario y de la mujer perimenopáusica: ¿HASTA CUÁNDO DEBEN MANTENERSE LAS MEDIDAS ANTICONCEPTIVAS? Y ¿CÚANDO Y CÓMO PA-

SAR DE LA ANTICONCEPCIÓN AL TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO?

No podemos establecer pautas rígidas, sino individualizadas. Es difícil conocer exactamente en cualquier mujer cuando va a tener la menopausia o última menstruación. Las posibilidades de que una menstruación sea la última (menopausia), está en función de la edad de la mujer y de los meses de amenorrea. Una mujer de 47 años con tres meses de amenorrea tiene una posibilidad de volver a tener menstruaciones del 87%, mientras que si tiene 51 años esta posibilidad desciende al 70% y es de menos del 50% en las que tienen 54 años. Y algunas de estas menstruaciones pueden ser tras ciclos ovulatorios.

En general se aconseja mantener o continuar con las medidas anticonceptivas hasta un año de amenorrea en las mujeres mayores de 50 años y hasta dos años de amenorrea en las mujeres más jóvenes. Estos límites (uno o dos años de amenorrea), están claros en la mujer que está utilizando métodos anticonceptivos que no enmascaren la aparición de la menopausia (amenorrea y síntomas climatéricos), como los métodos de barrera, los irreversibles, los naturales, el coito interrumpido o incluso los hormonales solo con gestágenos. en estos casos además se podrá iniciar el tratamiento sustitutivo en cuanto aparezca la indicación: alteraciones del ciclo, síndrome neurovegetativo, incremento de la osteoporosis, etc, incluso en mujeres que siguen teniendo menstruaciones. El tipo de tratamiento hormonal estará en función de los objetivos del mismo en las alteraciones del ciclo puede ser suficiente la administración de gestágenos en la segunda mitad del ciclo, mientras que si aparecen síntomas neurovegetativos se puede recurrir, siempre que no haya contraindicaciones, a la anticoncepción hormonal de baja dosis y con gestágenos poco androgenicos (podrían abandonarse los métodos anticonceptivos utilizados) o bien recurrir a la THS convencional con estradiol o estrógenos conjugados, secuenciados de forma cíclica con gestágenos como la noretisterona, ciproterona, medroxiprogesterona, etc. que podrá pasarse a la administración continua de estrógenos y gestágenos cuando la paciente no desee tener más deprivaciones menstruales.

Estos límites son más difíciles de precisar en las mujeres que están utilizando la píldora como método anticonceptivo. Estas mujeres seguirán teniendo menstruaciones y no tendrán sintomatología climatérica, siendo más problemático cuando cambiar la anticoncepción hormonal por la terapia hormonal sustitutiva. Y este cambio se debe realizar cuanto antes, debido a que la dosis y el tipo de estrógenos y gestágenos es bien distinta en ambas situaciones. El etinil estradiol,

el estrógeno de la píldora, es un estrógeno sintético y diferente del estradiol o los conjugados equinos utilizados en el THS. La dosis anovulatoria del etinilestradiol es cuatro veces superior a la utilizada en la THS, y la dosis de estradiol de la THS no es suficiente para producir anovulación en todos los casos.

En estas mujeres para valorar el estado de la función ovárica y conocer cuando pasar a THS, se puede recurrir a:

- Realizar ventanas terapéuticas, interrumpiendo la toma de anticonceptivos seis a ocho semanas (utilizando en este tiempo otros métodos anticonceptivos eficaces) cada seis a doce meses a partir de los 50 años. En estas ventanas valoraremos la aparición de

menstruaciones, la aparición de síntomas menopáusicos o las cifras de FSH, estando indicado continuar con anovulatorios si la paciente sigue menstruando, no tiene síntomas menopáusicos y la FSH está baja en repetidas ocasiones.

- En las mujeres que no desean abandonar la píldora, ni realizar estas ventanas terapéuticas, se puede valorar la función ovárica, determinando el nivel de FSH el último día de descanso de la píldora, antes de iniciar un nuevo ciclo y observando si aparece sintomatología climatérica en la semana de descanso de la píldora. Valores de FSH por debajo de 20 UI/L, hacen aconsejable la continuación de las medidas anticonceptivas por lo menos durante 6 a 12 meses.

Tratamiento sustitutivo en la menopausia

Castelo-Branco C.

Departament d'Obstetrícia i Ginecologia. Hospital Clínic i Provincial. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona

INTRODUCCION

Desde que Greenblatt postulase el uso de los estrógenos de modo generalizado como tratamiento hormonal sustitutivo (THS) de la menopausia en su obra ya clásica "Femenine for ever", las dosis y tipos de fármacos empleados en el THS han ido modificándose con el paso del tiempo. Así por ejemplo, como quiera que a principios de la década de los 70 se detectó un aumento en la incidencia de cáncer de endometrio, y que a mediados de la misma varios artículos lo relacionaron con la administración de estrógenos durante la menopausia (ver más adelante), hoy en día es obligada la adición de un gestágeno a las pacientes con útero íntegro, con lo cual no sólo se contrarresta, sino que incluso la incidencia de esta neoplasia es inferior entre las usuarias de THS que entre la población no tratada. Sin embargo, aunque existe un acuerdo universal en cuanto a la necesidad del gestágeno no lo hay acerca de cual es el mejor régimen terapéutico y cuales son los compuestos de elección. En Europa y en particular en España se prefiere como estrógeno el 17- β -Estradiol, mientras que en los Estados Unidos el compuesto de elección son los estrógenos conjugados equinos. Los gestágenos varían desde los "antiguos" nor-derivados (levonorgestrel, noretisterona), la progesterona natural y sus derivados (acetato de medroxiprogesterona, dihidrogesterona), hasta los recientes gestágenos de tercera generación. Pero no sólo se han producido cambios en el tipo y dosis de los esteroides usados en el THS, sino que la investigación constante en este campo ha permitido a los clínicos disponer de nuevas vías -no orales - y de nuevos conceptos en la terapéutica como los SERMs, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, y la tibolona, un esteroide gonadomimético que de su metabolismo surgen componentes

de actividad estrogénica, progestagénica y ligeramente androgénica.

Fruto de este constante desarrollo es inevitable la falta de datos definitivos sobre si estos nuevos fármacos sólo o combinados con los nuevos gestágenos tienen los mismos efectos protectores sobre la enfermedad cardiovascular o la osteoporosis que los observados en los distintos estudios epidemiológicos con estrógenos conjugados equinos.

INDICACIONES Y DURACION DEL TRATAMIENTO

Justificación del tratamiento hormonal sustitutivo

La menopausia es un hecho fisiológico que tiene lugar normalmente entre la cuarta y quinta década de la vida de la mujer. Sin embargo, el hipoestrogenismo propio de la misma comporta una serie de síntomas clínicos e incluso un aumento en el riesgo de sufrir severas enfermedades tales como la osteoporosis y la coronariopatía.

Albright hace ya más de 50 años puso de manifiesto la relación entre el hipoestrogenismo y la aparición de fracturas por osteoporosis (1). Trabajos actuales a largo plazo, randomizados y prospectivos realizados en diferentes países han demostrado el efecto protector del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) sobre la pérdida ósea y aparición de fracturas (2-7).

Es bien conocido que la incidencia de patología cardiovascular por arteriosclerosis es más frecuente, a edades similares, en el hombre que en la mujer premenopáusica. La enfermedad coronaria es poco frecuente en el sexo femenino, siendo su incidencia antes de los 40 años de 5 a 10 veces menor que en el masculino. También es menos frecuente en la preme-

nopausia aún a igual edad que en la mujer postmenopáusicas. Con la menopausia, espontánea o quirúrgica, y en general en todas aquellas situaciones caracterizadas por un hipoestrogenismo, aumenta el riesgo cardiovascular (8). Estudios epidemiológicos con gran número de pacientes demuestran el aumento de la mortalidad debida a esta patología en la postmenopausia, así como un efecto protector del THS (8-11). Tanto es así que Speroff sugiere que esta sería la principal ventaja del THS (9).

Finalmente, tampoco debe olvidarse que un porcentaje elevado de mujeres experimentan con la menopausia una clínica relacionada con el hipoestrogenismo que puede llegar a ser muy severa afectando claramente su calidad de vida. Son casi universales los sofocos, sudores, insomnio, dispareunia,... pero también algunas refieren humor depresivo, astenia, fatigabilidad, pérdida de confianza, trastornos de piel y mucosas, así como escasa libido. Es evidente que toda esta constelación de síntomas repercuten en la vida social de la mujer tanto familiar como laboralmente. El THS se ha demostrado eficaz desde los inicios de su aplicación en el control del síndrome climatérico (13).

Selección de pacientes

Múltiples publicaciones a lo largo de los últimos años demuestran la utilidad del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en la menopausia (14) y a pesar de ello su utilización es aún minoritaria (15). El principal motivo probablemente sea el miedo a los posibles efectos secundarios (16); pero también pueden influir otros factores: algunas mujeres son asintomáticas, en otras quizá exista contraindicación formal para el uso de estrógenos o de gestágenos, y finalmente aunque en ciertos sectores pueda parecer extraño, puede que no se utilice el THS en algunos casos por desconocimiento del facultativo sobre estado actual de conocimientos sobre la menopausia y su tratamiento (14-17). La situación actual está lejos de ser óptima, ya que por una parte quizá se este medicalizando en exceso a mujeres sin indicación clara (demanda de la paciente, presión social, medios de comunicación, informaciones transmitidas por familiares y amigos...) y sobre todo por otra se está dejando de tratar a un segmento importante de la población que probablemente lo requeriría.

La mayoría de las pacientes que se visitan en una clínica de menopausia dentro de un ámbito hospitalario suelen ser sintomáticas o bien presentar alguna patología que indique el THS (osteoporosis, antecedentes de infarto de miocardio...) si bien existe tam-

bién un grupo cada vez más numeroso de mujeres que siendo asintomáticas buscan consejo y profilaxis de las complicaciones que a largo plazo comporta la falta de estrógenos. Estas consultas más preventivas que clínicas son en algunas áreas de asistencia primaria cada vez más frecuentes.

Algunas mujeres en los años previos a la menopausia refieren síntomas relacionados con la misma, sobretodo vasomotores, y con frecuencia estos episodios son tan o más severos que los que pueden observarse en pacientes climatéricas. En estas mujeres que aún menstrúan, algunas incluso cíclicamente, puede pasar desapercibido el diagnóstico por lo cual no serán consideradas para un THS, o lo que es peor son tratadas incorrectamente como síndrome premensual. Los estudios endocrinos serán útiles para determinar si estas mujeres perimenopáusicas con estradiolos bajos pueden mejorar con la estrogenoterapia, ya que niveles altos de FSH se correlacionan positivamente con la capacidad de respuesta al THS (18).

En resumen, serían candidatas al tratamiento hormonal sustitutivo todas aquellas mujeres menopáusicas que presenten sintomatología, así como las que aún siendo asintomáticas requirieran profilaxis frente a la osteoporosis, enfermedad cardiovascular u otras patologías relacionadas con el hipoestrogenismo. Finalmente, las mujeres que aún siendo perimenopáusicas se aquejaban de síntomas propios del climaterio también podrían beneficiarse del THS.

Inicio y duración del tratamiento

Hay un amplio consenso en cuanto a iniciar el THS lo antes posible una vez se ha demostrado el cese en la función del ovario, aceptando algunos autores (14, 18, 20) como criterio diagnóstico 6 meses de amenorrea en mujeres sintomáticas de cierta edad, sobre todo si los niveles de FSH están elevados. Se acepta normalmente que la menopausia es el principal reflejo clínico del cese en el funcionamiento del ovario; sin embargo, hay evidencias de que un cese parcial de esta gónada tiene lugar unos años antes de la misma. Esta situación se caracteriza por un aumento de la FSH y un descenso del estradiol plasmático (21). También empieza en este momento el descenso del contenido mineral del hueso (22). Iniciar el THS en la perimenopausia parece pues lógico sobre todo en mujeres sintomáticas e incluso en aquellas que presenten riesgos de osteoporosis.

Ettinger (23) propone realizar antes de iniciar el THS una prueba de privación con gestágenos (p.e. 10 mg de acetato de medroxiprogesterona durante 10 días) y si se presenta una pérdida al cesar el gestáge-

no, una biopsia endometrial ya que traduciría en estas mujeres un estímulo endometrial probablemente fruto de una producción endógena de estrógenos con lo cual formarían un grupo de riesgo para la patología endometrial, si bien no existe un consenso general en cuanto ha este último aspecto.

Donde tampoco existe consenso universal es sobre la duración del THS, hay quien sugiere tratamientos cortos para reducir la severidad de los síntomas agudos (sofocaciones, sudores,...) y hay quien propone tratamientos largos de más de 10 años para evitar los riesgos de la osteoporosis y patología cardiovascular. Sin embargo, amplios metaanálisis valorando el riesgo de cáncer mamario relacionado con el THS sugieren que hay una mayor incidencia de esta neoplasia cuando se prolonga el THS por más de 7 años (24-26). También es conocido el hecho de que cuando se suprime el THS la pérdida ósea se activa de nuevo y los lípidos vuelven a los niveles previos al tratamiento, con el consiguiente riesgo de osteoporosis y coronariopatía, por lo que parece lógico establecer un balance riesgo/beneficio y mantener el THS tanto como sea posible siempre que no se presenten contraindicaciones en pacientes con alto riesgo fracturas por osteoporosis y/o coronariopatía y suspenderlo antes de que se manifieste el incremento de riesgo mamario en las demás pacientes.

TRATAMIENTO HORMONAL SUBSTITUTIVO EN LA MENOPAUSIA VIAS DE ADMINISTRACION Y TIPOS DE ESTRÓGENOS

Básicamente las vías de administración son oral y parenteral (Tablas 1 y 2). Como variedades de la vía parenteral se incluyen: inyectables, implantes subcutáneos (pellets), administración transvaginal (cremas, óvulos, tabletas, o anillos de silastic), administración percutánea (gel) y transdérmica (parches).

Vía oral: Aún siendo la forma de administración más utilizada en muchos países (27) no lo es en los países del área mediterránea, donde predominan las vías transdérmica y percutánea (28). Los estrógenos por vía oral son absorbidos a través de la pared intestinal entrando en el hígado por el sistema porta (29, 30) hecho que implica cambios metabólicos más o menos importantes antes de pasar a la circulación sistémica.

Estrógenos conjugados equinos: La farmacocinética de estos preparados es compleja, ya que se componen de múltiples compuestos (sulfato de estrona, equilina, equinilina...) que a su vez sufren transfor-

Tabla 1
Estrógenos en la práctica clínica
Dosis unidad (mg)

ORAL	
Estrona y derivados compuestos	
Estrógenos conjugados equinos	0,3; 0,625; 0,9; 1,25; 2,5
Sulfato de piperacina de estrona, estropipato	0,3; 0,625; 1,25; 2,5; 5
Estradiol y derivados	
Valerato de estradiol	1,2
Estradiol micronizado	1,2
Estriol y derivados	
Estriol	1,2
Hemisuccinato de estriol	1,2
Sintéticos	
Etinil-estradiol	0,02; 0,05; 0,5
Quinestrol	0,1

Tabla 2
Estrógenos en la práctica clínica
Dosis unidad (mg)

IMPLANTES	
Implantes de estradiol cristalino	25 mg/implant
INYECTABLE	
Benzoato de estradiol	0,5 mg/ml
Fosfato de poliestradiol	40 mg/2ml
Estrógenos conjugados equinos	25 mg/ml
Estrona	1; 2; 5 mg/ml
Valerato de estradiol	10; 20; 40 mg/ml
Cipionato de estradiol	5 mg/ml
VAGINAL	
Estropipato	1,5 mg/g
Estrógenos conjugados equinos	0,625 mg/g
Dienestrol	0,01% en 90 g
Estriol	0,01%
17-β-Estradiol	0,1 mg/g
TRANSDERMICA Y PERCUTANEA	
17-β-Estradiol (TTS)	0,025; 0,0375; 0,05; 0,075; 0,1 (mg/dia)
17-β-Estradiol	1,5 mg/dosis

maciones metabólicas en el aparato digestivo. Los estrógenos conjugados equinos han demostrado ser efectivos en la clínica a dosis de 0,625 y 1,250 mg/día (6, 7, 31, 32, 33). Estas dosis se asocian a aumentos de ciertas proteínas hepáticas tales como el sustrato de la renina y las HDL (34).

Otros estrógenos de administración oral: El estradiol por vía oral se absorbe mal y se metaboliza rápidamente; sin embargo el uso de estradiol micronizado permite una mejor absorción. Actualmente se comer-

cializa en varios países de la comunidad europea varios compuestos que contiene 2 mg de 17- β -Estradiol micronizado, algunos de ellos conjuntamente con 1 mg de estriol en cada comprimido. La estrona no ha demostrado tener menos efectos secundarios que el estradiol, ya que el efecto depende de dosis y potencia, y el etinil estradiol produce un marcado efecto hepático, motivo por el que no se usa en la posmenopausia. El quinestrol es un estrógeno que se almacena en la grasa subcutánea y se libera gradualmente a la circulación, presenta el inconveniente de que no se puede interrumpir el tratamiento cuando se desea de un modo rápido.

Vía parenteral: Los estrógenos orales se vienen prescribiendo desde 1940 (35), mientras que la investigación de nuevas vías de administración que liberen el estrógeno directamente a la circulación sistémica es más reciente (35-40).

Inyecciones intramusculares: Su uso no es frecuente, en parte por lo incómodo de la vía y en parte por que los niveles obtenidos no son estables. Presenta además, caso de presentarse un efecto secundario o una contraindicación, el inconveniente añadido de la imposibilidad de retirar el estrógeno de la circulación hasta que se agote el reservorio.

Implantes subcutáneos: Requiere entrenamiento del personal sanitario para su colocación, por otra parte simple, bajo anestesia local. Consiguen unos niveles de estradiol y una relación estradiol/estrone próxima a los valores fisiológicos de la premenopausia (36, 41).

Vía vaginal: El epitelio vaginal absorbe rápidamente los estrógenos, y el uso de cremas (38) o de anillos de silástico (37) permite obtener valores de estradiol propios de la premenopausia. Sin embargo, son valores inestables con un pico después de la administración y niveles más bajos y oscilantes a continuación, cuando de lo que se trata con el THS en la menopausia es de mantener los niveles de estrógeno más o menos constantes a diferencia de los ciclos normales en los que fluctúa (42).

Administración percutánea y transdérmica: Estas vías han demostrado ser tan efectivas como la vía oral en el control de la sintomatología climatérica (43-45), y no alteran ni el sustrato de la renina ni los factores de coagulación (40,46-47). En la actualidad se dispone en España de un preparado en forma de gel de 17- β -Estradiol que con dosis de 1,5 mg en 2,5 gramos de gel permite obtener niveles plasmáticos de 50-150 pg/ml y de dos sistemas de administración transdérmica, los parches de reservorio de 2,4 y 8 mg

de estradiol con dosificaciones de 25, 50 y 100 μ g/día y los matriciales de 37,5, 50, 75 y 100 μ g/día. Estas formas de administración ofrecen varias ventajas sobre la vía oral: evitan los efectos del primer paso hepático y la intolerancia gastrointestinal, pueden disminuir en ciertos pacientes los efectos secundarios al presentar perfiles concentración/ tiempo en plasma más altos a dosis más bajas, minimizan las variaciones inter e intrapaciente debidas al metabolismo hepático y renal, minimizan las interacciones con otros fármacos y son fácilmente administrables y reversibles (29, 30, 48, 49). Sin embargo, los sistemas transdérmicos tienen el inconveniente de producir en algunos casos fenómenos irritativos en la piel (50) y aunque con los matriciales parece ser menos frecuente también pueden darse problemas de adhesividad del sistema (51), por otra parte, la absorción percutánea puede variar según lo extensa que sea el área de aplicación del gel (52).

GESTÁGENOS

Los más usados en la práctica clínica derivan de la progesterona, 17-a-hidroxiprogesterona y de la 19-nortestosterona (Tabla 3). Los derivados de la 19-nortestosterona (estranos) deben transformarse en noretisterona para ser efectivos. Los gonanos, que no realizan esta transformación, son los más antiestrogénicos. Los gestágenos no sólo actúan sobre los receptores de progesterona, sino que también lo hacen sobre los receptores de los andrógenos y pueden por tanto tener efectos androgénicos (53, 54). También pueden actuar sobre receptores de mineralcorticoides y de glucocorticoides (54). La progesterona micronizada en comprimidos de 100 mg ya ha demostrado su eficacia por vía oral (55), es más selectiva a nivel de receptores y carece de efectos deletereos sobre el perfil lipídico (56) a dosis inferiores a 300 mg/día .

Un tema de controversia es la dosificación del gestágeno y la duración del tratamiento. Las tendencias recientes son de administrar las dosis más bajas para evitar contrarrestar los efectos beneficiosos de los estrógenos pero que sean eficaces en cuanto a obtener la transformación secretora del endometrio evitando la hiperplasia del mismo (57, 58). En un reciente estudio prospectivo y randomizado se valoró la respuesta endometrial al THS; aconsejando sus resultados administrar dosis de como mínimo 5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona (59). Sobre la duración del tratamiento con gestágenos se postula que como mínimo sea de 12 días (58, 59). Trabajos anteriores ya habían demostrado que cuando el THS con

Tabla 3
Gestágenos en la práctica clínica
*Dosis unidad Dosis efectiva**

	(mg)	(mg)
DERIVADOS DE LA PROGESTERONA		
PROGESTERONA		
Progesterona micronizada	100	200-300
Retroprogesterona	5; 10	20
17-OH PROGESTERONAS		
Acetato de clomadinona	2; 5	10
Acetato de medroxiprogesterona	2,5; 5; 10	5-10
Acetato de ciproterona	2,5; 5; 10	10
19-NORPROGESTERONAS		
Promegestona	0,125-0,250	
Demegestona	0,5	
Acetato de nomegestrol	5	
Medrogestona	5	
DERIVADOS DE LA TESTOSTERONA		
ESTRANOS		
Noretisterona	0,35-5	0,7-5
Acetato de noretisterona	5-10	1
Diacetato de etinodiol	2	
Linestrenol	0,5-5	
GONANOS		
Norgestrel	0,075	0,150-0,5

* Dosis efectiva para proteger el endometrio (mg/día)
 Aún no son disponibles en la práctica clínica y se desconoce la dosis efectiva.

estrógenos no era compensado con gestágenos, el índice de hiperplasias era superior al 30%, cuando lo era durante 7 días bajaba al 4%, cuando lo era por 10 al 2% y cuando era de 12 días se conseguía el 0% (60).

La elección del gestágeno es uno de pilares del THS, ya que si bien los 19-norderivados producen una mayor inhibición de la síntesis de ADN a nivel endometrial algunos de ellos pueden tener efectos deletéreos sobre los cambios favorables inducidos por los estrógenos sobre el riesgo cardiovascular. La progesterona natural y los derivados del carbono21 (17-OH progesteronas) son los primeros a considerar, ya que con un aceptable control endometrial tienen menos efectos adversos sobre los lípidos, glucemia y otros parámetros metabólicos que los 19-norderivados (56, 61).

Las vías parenterales de administración de gestágenos pueden ser una buena alternativa a la progestagoterapia oral. La vía transnasal, rectal o intramus-

cular aún siendo efectivas no se ha introducido en clínica (62). Por vía percutánea presenta el problema de su metabolización en la dermis por la 5-a-reductasa con lo que los niveles plasmáticos son mínimos (52). La vía transdérmica, con sistemas de eliminación de estradiol durante 14 días y de estradiol más acetato de noretisterona los otros 14 días de cada ciclo (63), ha demostrado su utilidad y efectos sobre el endometrio y lípidos (64). Este sistema transdérmico de reservorio con membrana tiene una área de 10 cm² y libera 50 µg/día de 17-β-Estradiol junto con 0,25 mg/día de acetato de noretisterona. Una vía alternativa de administración de los gestágenos en el THS de la menopausia que también ha demostrado ser útil y segura es la intrauterina (65, 66).

NUEVOS FARMACOS EN EL THS DE LA MENOPAUSIA

SERMs

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, conocidos como SERMs, son un tipo de fármacos que interactúan con los receptores de estrógenos y ejercen efectos en las células diana que difieren de aquellos propios de los estrógenos. Los SERMs son agonistas estrogénicos en algunos tejidos (hueso, cardiovascular) y antagonistas en otros (senos y útero).

El tamoxifén (TMX) fué el primer fármaco que demostró que era posible desarrollar el concepto SERM. El TMX es un SERM que originariamente se concibió como un antiestrógeno y su uso se tradujo en una mejora importante para las pacientes con cáncer de mama. El TMX actúa como antagonista en la mama y sin embargo es un agonista en el hueso (67) y en el perfil lipídico. Los mecanismos por los que el TMX produce un descenso del colesterol no están claros y quizá sean independientes del receptor estrogénico (68) inhibiendo la biosíntesis celular del mismo. Estudios randomizados en pacientes con cáncer de mama han demostrado que el TMX también es capaz de reducir la incidencia de enfermedad cardiovascular (69, 70). Sin embargo, el TMX es un agonista uterino e igual que los estrógenos sin oposición produce estimulación endometrial y aumento del riesgo de adenocarcinoma endometrial (71).

El raloxifeno HCL es un SERM que actúa como agonista estrogénico en el hueso y el sistema cardiovascular pero como antagonista en la mama y en el endometrio. Estudios experimentales en animales y

preclínicos han demostrado la capacidad de este fármaco en la prevención de la pérdida ósea relacionada con la menopausia (72), en la reducción de los niveles de colesterol (72), en la reducción de los tumores mamarios (73) y en la reducción de las hiperplasias uterinas (74).

Tibolona

La tibolona es un esteroide con acción hormonal mixta, poseyendo sus metabolitos actividad estrogénica, progestagénica y androgénica. Su empleo a dosis de 2,5 mg/día en regímenes continuados presenta una actividad combinada fruto de sus diversos metabolitos, así ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la sintomatología climatérica (75), mejorar el psiquismo y la actividad sexual (76), ejercer acciones beneficiosas sobre la reactividad vascular (77), no alterar negativamente la coagulación (78), presentar un fuerte efecto protector sobre la pérdida ósea relacionada con la menopausia (79), y todo ello sin ejercer efectos notables sobre el endometrio (80). Sin embargo las modificaciones que ejerce sobre el perfil lipídico se caracterizan por descensos muy importantes de los triglicéridos y de la fracción HDL del colesterol (81), estando pendiente de determinar la acción de estos cambios sobre el riesgo cardiovascular.

REGIMENES TERAPEUTICOS

Varios estudios durante la década de los 70 relacionaron el empleo de THS con estrógenos sin contrarrestar con progestágenos y un aumento en la incidencia del cáncer de endometrio (82-87). También se ha demostrado que la estrogenoterapia cuando no se asocian gestágenos aumenta la incidencia de hemorragias por disrupción y sangrados anormales y en consecuencia hay un mayor número de pruebas diagnósticas y de cirugía (88). Añadiendo un gestágeno al tratamiento substitutivo con estrógenos se ahorran las complicaciones antes citadas (23, 89-92).

La administración de preparados combinados (estrógeno + gestágeno en el mismo comprimido) o de fármacos con acciones selectivas como es el caso de los SERMS o de la tibolona (93) presenta varias ventajas. La primera viene dada por la propia simplicidad de la terapéutica, lo que implica una mayor facilidad de prescribir, dispensar y consumir. También el hecho de que un mismo comprimido contenga sólo las acciones estrogénicas deseadas facilita el cumplimiento, y además obtenemos la seguridad de que el gestágeno no es olvidado arbitrariamente. Sin embargo, estos

regímenes combinados o de comprimido único también presentan sus desventajas relacionadas con su falta de flexibilidad. La respuesta a la THS no siempre es uniforme por lo cual en ocasiones podría darse el caso de dosificación insuficiente de gestágenos o de estrógenos. Además, la rigidez de los regímenes de comprimido único dificulta que se puedan cumplir los los criterios de una combinación óptima (tabla 4). En la actualidad existen varias combinaciones disponibles conteniendo distintos estrógenos y gestágenos, algunas de ellas se recogen en la tabla 5. Otras han sido más recientemente introducidas en España como el régimen de 28 días con la combinación de valerianato de estradiol durante los 28 días más levonorgestrel los diez últimos días del ciclo. También se están considerando combinaciones de 17- β -estradiol micronizado con didrogesterona.

Tabla 4

Criterios para una combinación estrógeno-progestágeno óptima

- 1.- Dosis mínima efectiva de cada hormona
- 2.- Dosis de estrógenos adecuada para evitar la pérdida ósea
- 3.- Dosis de gestágeno adecuada para transformar el endometrio
- 4.- Liberación continuada de estrógenos
- 5.- Tipo de gestágeno que produzca las mínimas alteraciones metabólicas
- 6.- Posibilidad de disponer de diferentes dosificaciones

En ciertas ocasiones es necesaria una mayor flexibilidad en la dosificación, en otras nos encontramos con problemas relacionados con las dosis o efectos secundarios, en situaciones de esta índole la dispensación combinada en preparado único no es la solución, siendo entonces imprescindible la selección por separado del estrógeno y del gestágeno, así como las dosis y vía de administración. Es en estas situaciones cuando la administración del THS en forma de régimen combinado con dos preparados presenta mayores ventajas (Tabla 6).

Los esquemas de THS más utilizados son los secuenciales, caracterizados por un descanso en la administración del gestágeno que suele acompañarse de una hemorragia por deprivación en la mayoría de las ocasiones. Si lo que se pretende es conseguir una amenorrea, puede administrarse continuamente los estrógenos y los gestágenos (94). En cuanto a la obtención de ciclos regulares se puede optar por administrar el estrógeno de modo continuo o discontinuo. Puede ser de utilidad para facilitar el cumplimiento

Tabla 5
Preparados combinados

composición	
Cycloprogynova 1mg	Valerato de estradiol 1 mg/ 21 días + Levonorgestrel 0,25 mg/ 10 últimos días
Cycloprogynova 2mg	Valerato de estradiol 2 mg/ 21 días + Levonorgestrel 0,50 mg/ 10 últimos días
Estrapak	Estradiol 50 µg/24 horas (8 parches) Acetato noretisterona 1mg/12 últimos d
Menophase	Mestranol 12,5 µg/15 días Mestranol 25 µg / 8 días Mestranol 50 µg / 2 días Mestranol 25 µg+ Noretisterona 1mg/3d Mestranol 30 µg+ Noretisterona 1,5mg/6d Mestranol 20 µg+ Noretisterona 0,7mg/4d
Prempack-C 0,625	Estrógenos conjugados equinos 0,625/28d Norgestrel 0,15 mg/12 últimos días
Prempack-C 1,250	Estrógenos conjugados equinos 1,250/28d Norgestrel 0,15 mg/12 últimos días
Trisequens	Estradiol 2mg + Estriol 1mg/12 días E2 2mg + E3 1mg+ Noretisterona 1mg/10 d Estradiol 1mg + Estriol 0,5mg/6 días
Kliogest	Estradiol 2mg + Estriol 1mg/28 días + Acetato de Noretindrona 1mg/28 días
Pauseril	Etinil-estradiol 30 µg/14 días + Etinil-E2 30µg + Levonorgestrel 0,25/7d
Estracomb	Estradiol transdermico 50 mcg/día + Noretisterona 0,25 mg/día

Tabla 6
Regímenes con dos preparadas: ventajas clínicas

- 1.- Permiten seleccionar la dosis y tipo del estrógeno
- 2.- Permiten seleccionar la dosis y tipo del gestágeno
- 3.- Opción a decidir regímenes continuados o cíclicos
- 4.- Permite aumentar la dosis del estrógeno si la inicial no soluciona satisfactoriamente la clínica
- 5.- Permite ajustar la dosis del gestágeno si la inicial no es suficiente para transformar el endometrio
- 6.- Los efectos secundarios debidos a los estrógenos pueden obviarse cambiando la via de administración
- 7.- Los efectos secundarios debidos al gestágeno pueden solucionarse cambiando el tipo de gestágeno.

recomendar la administración del THS siguiendo el calendario. Así en las pautas discontinuas se administra el estrógeno desde el día 1 hasta el 21-25 de cada mes y el gestágeno desde el 10-12 hasta el 21-25. En los días libres de tratamiento puede aparecer un rebrote de la sintomatología o una situación parecida al síndrome premenstrual, evitables si se administra el estrógeno continuamente y el gestágeno en ciclos que pueden empezar el día 1 (desde el 1 hasta el 13/14) o el 18 (hasta el 30/31 del mes).

La administración secuencial del gestágeno comporta en la mayoría de casos la aparición de hemorragias por deprivación que pueden ser abundantes, algunas mujeres con esta pauta también refieren migrañas o dolor con la deprivación. El régimen continuado de estrógenos y gestágenos en estas situaciones puede aliviar estos síntomas. Sin embargo, son frecuentes durante los primeros meses de administración ininterrumpida los pequeños sagrados, que de persistir son causa de que aproximadamente un 30% de estas pacientes abandonen el tratamiento o retornen a regímenes cíclicos (16).

SITUACIONES ESPECIALES

Mujeres con edad inferior a 40 años

Suele tratarse de pacientes con disgenesia gonadal, menopausia quirúrgica, yatrógena o precoz. En ellas la carencia estrogénica es prolongada y nadie duda de los beneficios del THS tanto a corto (sintomatología vasomotora), medio (atrofia cutáneo-mucosa) o largo plazo (profilaxis de la enfermedad coronaria y osteoporosis). En pacientes jóvenes o en fumadoras importantes las dosis habituales (50µg/día de 17-β-estradiol transdérmico, 0,625 mg/día de conjugados equinos o equivalentes por otras vías) pueden ser insuficientes por lo que pueden emplearse dosis superiores. Además, el uso del THS por periodos de tiempo prolongados en estas pacientes dependerá en gran medida de la aceptación del mismo por la paciente y de su comprensión de lo que el THS significa en cuanto a medicina preventiva.

Perimenopausia

Se ha comentado anteriormente que los ovarios aún antes del establecimiento clínico de la menopausia pueden presentar un cese parcial en su funcionamiento detectándose en suero niveles de estradiol por debajo de los observados en fase folicular (21). Este hecho explicaría el porqué algunas mujeres perimenopáusicas presentan sintomatología ligada al climaterio.

No son infrecuentes los trastornos menstruales durante este periodo de la vida de la mujer. Cuando tiene lugar, suelen tratarse una vez excluida la patología orgánica, mediante gestágenos, combinaciones estroprogestativas, o análogos de la GnRH.

La sintomatología vasomotora puede aparecer también antes de la menopausia, coincidiendo o no con alteraciones menstruales. En estos casos es importante descartar otras patologías, algunas de ellas graves (alteraciones del tiroides, feocromocitomas, carcinoides,...), que también cursan con sofocos.

La pérdida de masa ósea es otro aspecto a considerar, ya que también empieza en este momento el descenso del contenido mineral óseo (22). Por todo lo anterior parece claro la necesidad de indicar en estos casos el THS.

Progestágenos en la menopausia quirúrgica

Leon Speroff describe en su ya clásico libro de texto (97) cinco situaciones en las cuales si se sugiere el empleo de la THS está indicada la instauración de un régimen combinado estrógenos más gestágenos en pacientes con menopausia quirúrgica. Básicamente se trata de pacientes con antecedentes de patologías ginecológicas hormonodependientes o enfermedades en las cuales el gestágeno bien puede tener un papel potenciador de los beneficios del estrógeno o bien frenador de sus efectos adversos.

Esterían incluidas dentro del primer grupo las pacientes con antecedentes de adenocarcinoma de endometrio estadio I, las que han sido tratadas de carcinomas endometriales del ovario y las mujeres con antecedentes de endometriosis pélvica. Finalmente, dentro del segundo grupo estarían las pacientes histerectomizadas con un alto riesgo de fractura osteoporótica -los gestágenos potencian el efecto del estrógeno sobre el hueso- y las mujeres con hipertrigliceridemia, al disminuir los gestágenos los aumentos inducidos por los estrógenos. Estas dos últimas situaciones también podrían tratarse con tibolona ya que esta molécula ha demostrado ser capaz de inducir grandes descensos en los niveles de triglicéridos y proporcionar aumentos considerables de masa ósea.

Andrógenos en el THS

Los beneficios potenciales del THS en la menopausia con andrógenos incluyen por una parte un mayor efecto anabólico sobre la masa ósea -si bien no parece que su administración combinada con estrógenos sea potenciadora- y por otra una mejora en la percepción del bienestar psicosocial de la paciente así

como un aumento de la actividad sexual. Sin embargo, los andrógenos tienen potenciales efectos indeseables que incluyen cambios negativos en distintos marcadores subrogados de riesgo cardiovascular (colesterol total, HDL, LDL) incluso a dosis bajas y si las dosis son superiores pueden aparecer de signos de masculinización. Finalmente las pacientes sometidas a tratamientos con andrógenos pueden desarrollar una especie de adicción a esta terapéutica. Por todo ello caso de indicarse andrógenos en la postmenopausia deben mantenerse por un periodo de tiempo limitado.

Otras hormonas en el THS: Hormona del crecimiento, PTH, andrógenos en el THS

Entre los diferentes intentos de mejorar la acción de la THS sobre el hueso se incluye la combinación del mismo con diversas hormonas. Así ya hemos visto antes que se ha intentado mejorar la ganancia ósea inducida por los estrógenos añadiendo gestágenos en los casos de menopausia quirúrgica o andrógenos a la THS estándar. Entre las nuevas vías de investigación se está valorando la adición de hormona de crecimiento o de PTH en pacientes de edad avanzada a las cuales también se está administrando THS.

Mujeres con cáncer hormono dependiente

Las pacientes con adenocarcinoma de endometrio estadio I y bajo grado histológico pueden recibir THS sin miedo a sufrir recurrencias (91, 97). Sin embargo no existen datos sobre pacientes con enfermedad más avanzada. Si el tumor no presenta receptores para estrógenos o gestágenos podría parecer seguro administrar THS pasados 5 años sin evidencia de enfermedad. La adición de gestágenos puede tener un factor de protección. Por otra parte como se ha descrito con anterioridad las pacientes con endometriosis pélvica también deben recibir una pauta combinada y no sólo para evitar recidivas de la endometriosis sino que también se ha demostrado que en estas pacientes aumenta el riesgo de aparición de un adenocarcinoma tipo endometrial si reciben estrógenos sin oposición (97).

BIBLIOGRAFIA

1. **Albright F, Smith PH, Richardson AM.:** Postmenopausal osteoporosis. JAMA. 1941; 16: 522 - 525
2. **Ettinger B.:** Prevention of osteoporosis: Treatment of estradiol deficiency. Obstet & Gynecol. 1988; 72: 12-17 (suppl)
3. **Lindsay R.:** Estrogens in prevention and treatment of osteoporosis. Schweiz Med Wochenschr. 1989; 119: 1806 - 10

4. **Lindsay R, Hart DM, Purdie D, Ferguson MH, Clark AS, Kraszewski A.:** Oestrogen and progesterone on bone loss in postmenopausal women. *Clin Sci Mol Med.* 1978; 54: 193 - 5
5. **Christiansen C.:** Postmenopausal treatment with percutaneous estradiol. In: Dusitsin N, Notelovitz M eds. *Physiological hormone replacement therapy.* Parthenon publishing group. Carnforth 1991: 51 - 59
6. **Castelo-Branco C, Martínez de Osaba MJ, Pons F, González-Merlo J.:** The effect of hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Europ J Obstet Gynecol Biol Reprod.* 1992; 44: 131 - 136
7. **Castelo-Branco C, Pons F, González-Merlo J.:** Bone mineral density in surgical postmenopausal women receiving hormonal replacement therapy as assessed by dual photon absorptiometry. *Maturitas.* 1993; 16:
8. **Rosenberg L, Hennekens CH, Rosner B, Belanger C, Rothman KJ, Speizer FE.:** Early menopause and the risk of myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 139: 47 - 51
9. **Speroff L.:** Mechanisms for estrogen's protection against cardiovascular disease. En: Popkin DR, Peddle LJ. *Women's health today.* The Parthenon Publishing Group. Carnforth (Lancs.) UK. 1994: 277 - 290
10. **Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH.:** Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1987; 316: 1105 - 1110.
11. **Bush T, Barret-Connor E, Cowan LO, et al.:** Cardiovascular mortality and non-contraceptive use of estrogens in women: Results from Lipid Research Program Follow-up Study. *Circulation.* 1987; 75: 1102 - 1109
12. **Petitti D, Perlman JA, Sidney S.:** Noncontraceptive estrogens and mortality: Long-term follow-up of women in the Walnut-Creek Study. *Obstet Gynecol.* 1987; 70: 289 - 293
13. **Sevringhaus E.:** The relief of menopause symptoms by estrogenic preparations. *J Am Med Assoc.* 1935; 104: 264
14. **González-Merlo J, Castelo-Branco C, Celades C.:** Tratamiento de la menopausia. En: *Embarazo en la Adolescencia y Menopausia y Climaterio.* Libro de ponencias. 19 Congreso Nacional de Ginecología. Oviedo. Octubre 1987; (211 - 247)
15. **Judd H, Utian WH.:** Current perspectives in the management of the menopausal and postmenopausal patient. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 156: 1279 - 1280
16. **Castelo-Branco C, Duran M, Puig M, Vanrell JA.:** Compliance with hormone replacement therapy at the menopause. *J Obstet Gynaecol.* 1995; 15: 204 - 205
17. **Studd WW, Andersen HM, Montgomery JC.:** Selection of patients - kind and duration of treatment. En: Greenblatt RB. *A modern approach to the perimenopausal years.* de Gruyter. Berlin. 1986: 129 - 140
18. **Chakravati S, Collins WP, Thom MH, Studd JWW.:** Relationship between plasma hormone profiles, symptomatology and response to estrogen in women approaching the menopause. *Br Med J.* 1979; 1: 983 - 985
19. **González-Merlo J, Castelo-Branco C, Celades C.:** Tractament hormonal substitutiu en la menopausa. En: González-Merlo J, Vanrell JA, Iglesias Guiu X. *Protocolos de diagnòstic i tractament en obstetricia i ginecologia.* Signo S.A. Barcelona. 1990: 131 - 136
20. **González-Merlo J, Castelo-Branco C, Celades C.:** Tratamiento hormonal substitutivo en la menopausia. En: González-Merlo J, Vanrell JA, Iglesias Guiu X. *Protocolos de diagnóstico y tratamiento en obstetricia y ginecologia.* Salvat. 1990: 125 - 130
21. **Jazzman L.:** Epidemiology of climateric and postclimateric complaints. *Front Horm Res.* 1973; 2: 22 - 32
22. **Falch JA, Oftebro H, Haug E.:** Early postmenopausal bone loss is not associated with a decrease in circulating levels of 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, or vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64: 836-41
23. **Ettinger B.:** Optimal use of postmenopausal hormone replacement. *Obstet Gynecol.* 1988; 72: 31 - 36 (supl)
24. **Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C.:** The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med.* 1989; 321: 293 - 297
25. **Sillero-Arenas M, Delgado-Rodríguez, Rodrigues-Canteras R, Bueno Cavanillas A, Galvez Vargas R.:** Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1992; 79: 286 - 94
26. **Ewertz M.:** Hormonal replacement therapy and the incidence of breast cancer. En: Berg G, Hammar M. *The modern management of the menopause.* The parthenon publishing group. Casterton (UK). 1994: 403-7
27. **Cardozo L.:** Routes of estrogen administration. En: Greenblatt RB. *A modern approach to the perimenopausal years.* de Gruyter. Berlin. 1986: 141 - 147
28. **Rozenbaum H.:** Quelle molécule? Quelle dose? Quelle voie d'administration? En: Alexandre C, Doyon F, Jamin C et al eds. *PIL editions.* Rueil Malmaison. Francia. 1990: 83 - 103
29. **Powers MS, Schenkel L, Darley PE et al.:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17 β -Estradiol: comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 152: 1099 - 1106
30. **Stumpf PG.:** Pharmacokinetics of estrogens. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 9 - 14 (supl)
31. **Campbell S, Whitehead MI.:** Oestrogen therapy and the menopause syndrome. En: Greenblatt RB, Studd JWW. *Clinics in obstetrics and gynaecology.* The menopause. 1977; 4: 31 - 47

32. **Castelo-Branco C, Durán M, González-Merlo J.:** Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas*. 1992; 15: 113 - 119
33. **Castelo-Branco C, Pons F, González-Merlo J.:** Bone mineral density in surgical postmenopausal women as assessed by dual photon absorptiometry. *Maturitas*. 1993; 16: 133 - 137
34. **Castelo-Branco C, Casals E, Sanllehy C, González-Merlo J, Iglesias X.:** Effect of oophorectomy and hormone replacement therapy on plasma lipids. *Maturitas*. 1993; 17: 113 - 122
35. **Sitruk-Ware R.:** Estrogen therapy during menopause. Practical treatment recommendations. *Drugs*. 1990; 39: 203 - 217
36. **Thom MH, Collins WP, Studd JWW.:** Hormonal profiles in postmenopausal women after therapy with subcutaneous implants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981; 88: 426 - 433
37. **Mishell DR, Moore DE, Roy S, Brenner PF, Page MA.:** Clinical performance and endocrine profiles with contraceptive vaginal rings containing a combination of estradiol and d-norgestrel. *Am J Obstet Gynecol*. 1978; 130: 55 - 62
38. **Rigg LA, Hermann H, Yen SSC.:** Absorption of estrogens from vaginal creams. *N Engl J Med*. 1978; 298: 195 - 197
39. **Sitruk-Ware R, De Lignieres B, Basdevant A, Mauvais-Jarvis P.:** Absorption of percutaneous oestradiol in postmenopausal women. *Maturitas*. 1980; 2: 207 - 211
40. **Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK et al.:** Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1615 - 20
41. **Thom MH, Studd JWW.:** Hormone implantation. *Br Med J*. 1980; 1: 848 - 850
42. **De Lignieres B, Basdevant A, Thomas G, Thalabard JC, Mercier-Bodard C et al.:** Biological effects of estradiol-17 β in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 62: 536 - 541
43. **Nachtigall LE, Utian WH.:** Comparative efficacy and tolerability of transdermal estradiol and conjugated estrogens. A double-blind multicentre study. En: Lauritzen C. *Transdermal estrogen substitution*. Hans Huber Publishers. Bern, Switzerland. 1987: 37 - 49
44. **Steingold KA, Laufer L, Chetkowski RJ, De Fazio JD, Matt DW, Meldrum DR, Judd HL.:** Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985; 61: 627 - 632
45. **Steingold KA, Laufer L, Chetkowski RJ, De Fazio JD, Matt DW, Meldrum DR, Judd HL.:** Efficacy of transdermal estradiol in the control of hot flashes - a dose-response study using objective criteria. En: Lauritzen C. *Transdermal estrogen substitution*. Hans Huber Publishers. Bern, Switzerland. 1987: 37 - 49
46. **Whitehead MI.:** The development of transdermal estradiol therapy. En: Whitehead MI, Schenkel L. *Transdermal hormone replacement. Long-term effects*. Parthenon Publishing Group. New Jersey, USA. 1990: 13 - 22
47. **Judd HL, Chetkowsky RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Lu J, Eggena P, Randle R.:** Biological effects of transdermal estradiol - a comparative study. En: Lauritzen C. *Transdermal estrogen substitution*. Hans Huber Publishers. Bern, Switzerland. 1987: 68 - 72
48. **Haas S, Walsh B, Evans S, Krache M, Ravnikar V, Schiff I.:** The effect of transdermal estradiol on hormone and metabolic dynamics over a six week period. *Obstet Gynecol*. 1988; 71: 671 - 676
49. **Judd H.:** Efficacy of transdermal estradiol. *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 156: 1326 - 1331
50. **Utian WH.:** Transdermal estradiol overall safety profile. *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 156 (5): 1335 - 1338
51. **Corson SL.:** Clinical experience with system, a new transdermal form of hormone replacement therapy. *Int J Fertil*. 1993; 38 (supl.1): 36-44
52. **Sitruk-Ware R.:** Transdermal delivery of steroids. *Contraception*. 1989; 39: 1-20
53. **Edgren RA, Sturtevan FM.:** Potencies of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1976; 125: 1029 - 1038
54. **Bardin CW.:** The androgenic, antiandrogenic and synandrogenic actions of progestins. En: Bardin CW. *Progesterone and progestins*. Raven Press. New York. 1983: 135 - 146
55. **Sitruk-Ware R.:** Oral micronized progesterone: a review. *Contraception*. 1987; 36: 373 - 402
56. **Ottosson UB, Johansson BG, Von Schoultz B.:** Subfractions of high-density lipoprotein cholesterol during estrogen replacement therapy: A comparison between progestogens and natural progesterone. *Am J Obstet Gynecol*. 1985; 6: 746-750
57. **Palacios S.:** Progestágenos y menopausia. Mirpal. Madrid. 1989: 29 -31
58. **Whitehead M, Lobo RA.:** Progestagen use in postmenopausal women. Consensus conference. *Lancet*. 1988; ii: 1243-1244
59. **González Merlo J, Celades M, Castelo-Branco C, Jou P, Márquez M, Solé M.:** Respuesta endometrial a la hormonoterapia sustitutiva en la menopausia. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 1991; 34: 65 - 72
60. **Sturdee DW, Wade-Evans T, Paterson MEL, Thom M, Studd JWW.:** Relations between bleeding pattern, endometrial histology, and estrogen treatment in menopausal women. *Br Med J*. 1978; 1: 1575-1577
61. **Hirvonen E, Malkonen M, Manninen V.:** Effects of different progestogens on lipoproteins during postmenopausal hormone replacement therapy. *N Engl J Med*. 1981; 304: 560-563

62. **Millus SJ, Johansson EB.:** Plasma levels of progesterone after vaginal, rectal or intramuscular administration of progesterone. *Am J Obstet Gynec.* 1971; 110: 470 - 477
63. **Schenkel L.:** Development of a combined norethisterone acetate/estradiol TTS. En: Whitehead MI, Schenkel L. *Transdermal hormone replacement. Long-term effects.* Parthenon Publishing Group. New Jersey, USA. 1990: 59 - 65
64. **Cust M.:** Metabolic and psychological effects of oral versus transdermal estrogen/progestogen in postmenopausal women - preliminary report. En: Whitehead MI, Schenkel L. *Transdermal hormone replacement. Long-term effects.* Parthenon Publishing Group. New Jersey, USA. 1990: 71 - 75
65. **Andersson K, Mattson LA, Rybo G, Stadberg E.:** Intrauterine release of levonorgestrel - A new way of adding progestogen in hormone replacement therapy. Sixth international congress on the menopause. Bangkok. 1990. Abstract: 125
66. **Andersson K, Mattson LA, Rybo G, Stadberg E.:** A new way of adding progestogen in hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol.* 1992; 79: 963 - 967
67. **Gotfredsen R, Christiansen C, Palshof T.:** The effect of tamoxifen on bone mineral content in pre-menopausal women with breast cancer. *Cancer.* 1984; 53: 853 - 7
68. **Gylling H, Mantyla E, Miettinen TA.:** Tamoxifen decreases serum cholesterol by inhibiting cholesterol synthesis. *Atherosclerosis.* 1992; 96: 245 - 247
69. **McDonald CC, Steward HJ.:** Fatal myocardial infarction in the Scottish adjuvant tamoxifen trial. *Br Med J.* 1991; 303: 435 - 7
70. **Rutqvist LE, Mattson A.:** Cardiac and thromboembolic morbidity among postmenopausal women with early stage breast cancer in a randomized trial of adjuvant tamoxifen. *J Nat Cancer Inst.* 1993; 85: 1398 - 406
71. **Ross D, Whitehead M.:** Hormonal manipulation and gynecological cancer: The tamoxifen dilemma: *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1995; 7: 63 - 8
72. **Black LJ, Sato M, Rowley ER, Magee DE, Bekele A, Williams DC, Cullinan DJ, Bendele R, Kauffman RF, Bensch WR, Frolik CA, Termine JD, Bryant HU.:** Raloxifene prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats. *J Clin Invest.* 1994; 93: 63 - 9
73. **Gottardis NM, Jordan VC.:** Antitumor actions of keoxifene and tamoxifen in the N-nitrosomethylurea-induced rat mammary carcinoma model. *Cancer Res.* 1987; 47: 4020 - 4
74. **Fuchs-Young R, Magee DE, Cole HW, Short L, Glasebrook AL, Rippy MK, Termine JD, Bryant HU.:** Raloxifene is a tissue specific anti-estrogen that blocks tamoxifen or estrogen-stimulated uterotrophic effects. *Endocrinology.* 1995; 136 (supp): 57
75. **Egater CH, Huber J, Leikermoser R, Haidbauer H, Pusch F, Fischl F, Putz M.:** Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas.* 1996; 23: 55 - 62
76. **Nathorst-Böös J.:** Effect on sexual life - a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas.* 1997; 26: 15 - 20
77. **Gordana M, Prelevic J, et al.:** The effect of tibolone on cardiac flow in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Maturitas.* 1997; 27: 85 - 90
78. **van Wersch JW, Ubachs JMH, van den Enden A, van Enk A.:** The effect of two regimens of HRT on the haemostatic profile in postmenopausal women. *Europ J Clin Chem Clin Biochem.* 1994; 32: 449 - 453
79. **Hannover Bjarnason N, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C.:** Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endoc Metab.* 1996; 81: 545 - 549
80. **Meuwissen JH, Wiegerink MA, Haverkorn MJ.:** Regression of endometrial thickness in combination with reduced withdrawal bleeding as a progestational effect of tibolone in postmenopausal women on ERT. *Maturitas.* 1995; 21: 121-125
81. **Kloosterboer HJ, Benedek-Jaszmann LJ, Kicovik PM.:** Long term effects of Org OD 14 on lipid metabolism in postmenopausal women. *Maturitas.* 1990; 12: 37 - 42
82. **Ziel HK, Finkle WD.:** Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med.* 1976; 293: 1167 - 1170
83. **Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL.:** Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med.* 1975; 293: 1164 - 1167
84. **Mack TM, Pike MC, Henderson BE et al.:** Estrogen and endometrial cancer in a retirement community. *N Engl J Med.* 1976; 294: 1262 - 1267
85. **Cramer DW, Knapp RC.:** Review of epidemiologic studies of endometrial cancer and exogenous estrogen. *Obstet Gynecol.* 1979; 54: 521 - 526
86. **Gray LA Jr, Christopherson WM, Hoover R.:** Estrogens and endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1977; 49: 385 - 89
87. **McDonald TW, Annegers JF, O'Fallon WM, et al.:** Exogenous estrogens and endometrial carcinoma: case-control and incidence study. *Am J Obstet Gynecol.* 1977; 127: 572 - 80
88. **Ettinger B, Golditch IM, Friedman GD.:** Gynecologic consequences of long term unopposed estrogen replacement therapy. *Maturitas.* 1988; 10: 271 - 282

89. **Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM.:** Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol.* 1979; 54: 74 - 9
90. **Gambrell RD.:** The prevention of endometrial cancer in postmenopausal women with progestogens. *Maturitas.* 1978; 1: 107 - 112
91. **Hammond CB, Jelovsek FR, Lee KL, Creasman WT, Parker RT.:** Effects of long-term estrogen replacement therapy. II. Neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 133: 537 - 47
92. **Whitehead MI, Hillard TC, Crook D.:** The role and use of progestogens. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 59 - 76 (supl)
93. **Kicovic PM, Cortes-Prieto J, Luisi M, Milikevic S, Franchi F.:** Placebo controlled cross-over study of effects of Org OD14 in menopausal women. *Reproduction.* 1982; 6:81-91
94. **Castelo-Branco C, Casals E, Sanllehy C, Fortuny A, Vanrell JA, González-Merlo J.:** Postmenopausal hormone replacement therapy with low-dose medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med.* 1995; 40: 305-311
95. **Quigley MET, Martin PL, Burnier AM, Brooks P.:** Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 156: 1516 - 1519
96. **Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PWF, Moskowitz MA.:** Hip fracture and the use of estrogen in postmenopausal women: The Framingham Study. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1169 - 1172
97. **Speroff L, Glass RH, Kase NG.:** Menopause an postmenopausal hormone therapy. En: Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* Williams & Wilkins. Baltimore. 1994: 583 - 649.
98. **Stoll BA, Parbhoo S.:** Treatment of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Lancet.* 1988; 1:1278 - 80
99. **Wile AG, Opfell RW, Margileth DA.:** Hormone replacement therapy in previously treated breast cancer patients. *Am J Surg.* 1993; 165: 372 - 75
100. **Kannel WB, Castelli WP, Gordon T.:** Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: New perspectives based on the Frammingham study. *Ann Intern Med* 1979; 90: 85 - 90
101. **Zilversmit DB.:** Atherosclerosis: a postprandial problem. *Circulation* 1979; 60: 473 - 475
102. **Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al.:** Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915 - 8
103. **Durrington PN, Ishola M, Hunt L, et al.:** Apolipoproteins (a), A1, and B, and early parenteral history in men with early onset ischaemic heart disease. *Lancet* 1988; i: 1070 - 1072
104. **Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, et al.:** Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986; 74: 758 - 761
105. **Majiecko JJ, Holmes DR, Kottke B, et al.:** Apolipoprotein A-1 as a marker of angiographically assessed coronary artery disease. *N Engl J Med* 1983; 309: 385 - 387
106. **Miller NE.:** Associations of high-density lipoprotein subclasses and apolipoproteins with ischaemic heart disease and coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1987; 113: 589-561
107. **Breier C, Muhlberger V, Drexel H, et al.:** Essential role of postheparin lipoprotein lipase activity and of plasma testosterone in coronary artery disease. *Lancet* 1985; i: 1242 - 1244
108. **Becker H.:** Supportive European data on a new oral contraceptive containing norgestimate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 152 (suppl): 33 - 39
109. **Ball MJ, Ashwell E, Jackson M, Gillmer MDG.:** Comparison of two triphasic contraceptives with different progestogens: Effects on metabolism and coagulation proteins. *Contraception* 1990; 41: 363 - 373
110. **Refn H, Kjaer A, Lebech A-M, Borggaard B, Schierup L, Bremmelgaard A.:** Metabolic changes during treatment with two different progestogens. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 374 - 377
111. **Saure A, Hirvonen E, Tikkanen MJ, Viinikka A, Ylikorkala O.:** A novel oestradiol-desogestrel preparation for hormone replacement therapy: effects on hormones, lipids, bone, climacteric symptoms and endometrium. *Maturitas.* 1993; 16: 1 - 12
112. **Barr DP, Russ EM, Eder HA.:** Influence of estrogen on lipoproteins in atherosclerosis. *Trans Assoc Am Phys.* 1952; 65: 102 - 111
113. **Coronary drug research group.:** The coronary drug project. Initial findings leading to modification of its research protocol. *JAMA.* 1970, 214: 1303-1313
114. **Tikkanen MJ, Nikkila EA, Vartiainen E.:** Natural oestrogen as an effective treatment for type II hyperlipoproteinaemia in post menopausal women. *Lancet.* 1978; ii: 490 - 492
115. **Granfone A, Campos H, McNamara JR, Schaefer MM, Lamon-Fava S, Ordovas JM, Schaefer EJ.:** Effects of estrogen replacement on plasma lipoproteins and apolipoproteins in postmenopausal dyslipidaemic women. *Metabolism.* 1992; 41: 1193 - 1198
116. **Samsioe G.:** Effects of hormone replacement therapy on lipid metabolism and incidence of cardiovascular disease. En: Samsioe G. *Cardiovascular disease and HRT. New perspectives.* The Parthenon Publishing Group. New Jersey. 1992 : 35-44
117. **Ginsburg J, Hardiman P.:** The peripheral circulation

- in the menopause. En: Ginsburg J ed. The circulation in the female. Parthenon. Lancashire. 1989: 99 - 115
118. **Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, Koritnik DR, Parks JS, Wolfe MS, Clarkson TB.:** Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17- β -estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis*. 1990; 19: 1051 - 1057
 119. **Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C.:** Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism*. 1991; 40: 1323-1325
 120. **Barret-Connor E, Laakso M.:** Ischaemic heart disease risk in postmenopausal women: effects of estrogen use on glucose and insulin levels. *Arteriosclerosis*. 1990; 10: 531 - 535
 121. **Costrini N, Kalkhoff R.:** Relative effects of pregnancy, estradiol and progesterone on plasma insulin and pancreatic islet insulin secretion. *J Clin Invest*. 1971; 50: 992-995
 122. **Rushakoff R, Kalkhoff R.:** Effects of pregnancy and sex steroid administration on skeletal muscle metabolism in the rat. *Diabetes*. 1981; 30: 545-549
 123. **Wagner JD; St Clair RW, Schwencle DC, Shively CA, Adams MR, Clarkson TB.:** Regional differences in arterial low density lipoprotein metabolism in surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. *Arterioscl Thromb*. 1992; 12: 717 - 725
 124. **Hamm TE, Kaplan JR, Clarkson TB, Bullock EC.:** Effects of gender and social behaviour on the development of coronary atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *Atherosclerosis*. 1983; 48: 221 - 233
 125. **Adams MR, Clarkson TB, Kaplan JR, Koritnik DR.:** Ovariectomy, social status and coronary atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *Arteriosclerosis*. 1985; 5: 193-200
 126. **Adams MR, Clarkson TB, Kaplan JR, Koritnik DR.:** Pregnancy associated inhibition of coronary atherosclerosis in monkeys: evidence of a relationship with endogenous estrogen. *Arteriosclerosis*. 1987; 7: 378-384
 127. **Williams JK, Adams MR, Herrington DM, Klopferstein HS.:** Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation*. 1990; 81: 1680-1687
 128. **Williams JK, Adams MR, Herrington DM, Clarkson TB.:** Short term administration of estrogen and vascular responses of atherosclerotic coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 452-457
 129. **Soma M, Fumagalli R, Paoletti R, Meschia M, Carena Maini M, Crosignani P, Ghanem K, Gaubatz J, Morrisett JD.:** Plasma Lp(a) concentration after oestrogen and progestogen in postmenopausal women. *Lancet*. 1991; 337: 612
 130. **Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, Szklo M.:** Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1069-1075
 131. **Van der Mooren MJ, Demacker PNM, Thomas CMG, Rolland R.:** Beneficial effect on serum lipoproteins by 17-oestradiol-dydrogesterone therapy in postmenopausal women: A prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992; 47: 153-160
 132. **Marsh MS, Crook D, Ellerington MC, Whitecroft SI, Whitehead MI, Stevenson JC.:** Effect of continuous combined estrogen and desogestrel hormone replacement therapy on serum lipids and lipoproteins. *Obstet Gynecol*. 1994 Jan;83(1):19-23.
 133. **Rymer J, Crook D, Sidhu M, Chapman M, Stevenson JC.:** Effects of tibolone on serum concentrations of lipoprotein(a) in postmenopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993; 128:259-262